UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 84

La Corticothérapie intra-rachidienne dans les hémorragies méningées

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

présentée et soutenue publiquement en novembre 1964

PAR

Pierre SERIÉ

né le 13 avril 1935 à Toulouse

MEMBRES DU JURY

MM. GERAUD, *Président.*

BARDIER

RIBAUT

RASCOL

Assesseurs.

GLEIZES, *Suppléant.*

TARBES
Imprimerie Tarbaise
1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0041

La Corticothérapie intra-rachidienne dans les hémorragies méningées

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 84

La Corticothérapie intra-rachidienne dans les hémorragies méningées

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

présentée et soutenue publiquement en novembre 1964

PAR

Pierre SERIÉ

né le 13 avril 1935 à Toulouse

MEMBRES DU JURY

MM. GERAUD, *Président.*
BARDIER
RIBAUT
RASCOL
GLEIZES, *Suppléant.*

Assesseurs.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen : M. LAZORTHES

Premier assesseur : M. BLANC

Deuxième assesseur : M. SOREL.

Doyens honoraires : MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

Professeurs honoraires : MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	M. MERIEL
Clinique médicale	M. GADRAT
Clinique chirurgicale	M. LAGROT
Clinique chirurgicale et gynécologique	M. FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	M. GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	M. VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	M. BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et path. interne	M. MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	M. SOREL
Clinique médicale de la première enfance	M. BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	M. LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique	M. GERAUD
Clinique obstétricale	M. GUILHEM Paul
Clinique odonto-stomatologique	M. CADENAT
Clinique ophtalmologique	M. CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	M. CALVET
Clinique rhumatologique	M. RUFFIE René
Clinique traumatologique des membres	M. RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	M. ENJALBERT
Accouchement et obstétricie sociale	M. PONTONNIER
Anatomie	M. THOMAS
Anatomie appliquée	M. POULHES
Anatomie pathologique	M. FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	M. ANDRIEU
Biophysique médicale	M. AUVERGNAT
Chimie biologique	M. VALDIGUIE
Electro-radiologie	M. MARQUES
Embryologie générale	M. BROUSSY Jean
Histologie	M. BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	M. PLANQUES
Médecine sociale	M. MONNIER

Parasitologie	M. BOUISSET
Pathologie chirurgicale	M. DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	M. SENDRAIL
Physico-chimie	N...
Physiologie	M. LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	M. BAÏSSET
Propédeutique médicale	M. LAPORTE J.
Thérapeutique	M. DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Biochimie médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Maladies infectieuses	M. ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Pathologie médicale	M. BOULARD
Pathologie chirurgicale	M. LAGROT
Physique médicale	M. BRU

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie	M. PLANEL
Ophtalmologie	M. DEODATI
Parasitologie	M. RUFFIE Jacques
Physiologie	M. MONTASTRUC

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	M. BASTIDE
Anatomie pathologique	M. BOUISSOU
Anesthésiologie	M. LARENG
Carcinologie	M. ESTRADE
»	M. GEDEON
»	M. SARRAZIN
»	M. SOUQUET
Electroradiologie	M. PONS
Hématologie	M. DUCOS
Histologie et embryologie	M. GUILHEM A.
Pathologie expérimentale	M. GLEIZES
Physiologie	M. BESSOU
Physique médicale	M. COMMANAY
Pneumo-phtisiologie	M. MIGUERES

AGREGES

Médecine générale	M. RIBAUT
»	M. CALAZEL
»	M. RASCOL
»	M. LE TALLEC
»	M. RIBET
Chirurgie générale	M. FICAT
»	M. PASQUIE
»	M. GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie	M. DUPRE

Hydrologie	M. DENARD
Médecine légale	M. GREZES-RUEFF
Neurochirurgie	M. ESPAGNO J.
Neurologie et psychiatrie	M. GAYRAL
Obstétrique	M. ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	M. BEC
Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie	M. THOMAS
Pathologie chirurgicale	M. DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	M. BOURBON
Chimie pharmaceutique	M. BLANC
Matière médicale	M. VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	M. CAUJOLLE
Pharmacie galénique	M. STANISLAS
Zoologie	M. ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique	M. ROQUES
Pharmacie	M. COUTURIER
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie	M. BREUILLAUD
Sciences physiques	M. PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie	M. BROUSSY G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M. ROCHE
Secrétaire	M. BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

Je dédie cette thèse :

A MES PARENTS

A MA FEMME

ET A TOUS LES SIENS

A MON FILS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur TURON

Médecin-Chef de l'Hôpital de Tarbes

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et dont les conseils nous ont été d'un précieux concours pour l'élaboration de ce travail.

Avec notre sincère et profonde gratitude pour le bienveillant accueil et l'excellent enseignement reçu dans son Service.

Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer ici notre infinie reconnaissance et notre très respectueux attachement.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Médecin des Hôpitaux
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qui nous a toujours réservé un accueil bienveillant.

Nous vous prions de croire à notre profonde gratitude, et que ce travail soit l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BARDIER

Professeur de Clinique Médicale de la Première Enfance
Médecin des Hôpitaux

Avec notre reconnaissance et sincères remerciements pour le précieux enseignement clinique que vous avez donné au cours de nos études et pour avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur RIBAUT

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale

En remerciement de l'excellent enseignement reçu à la Faculté et pour l'honneur que vous nous faites de siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur RASCOL

Professeur Agrégé de Médecine Générale

Dont nous avons suivi les si intéressantes leçons à la Faculté. En respectueux hommage et avec nos remerciements pour avoir bien voulu être membre de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur GLEIZES

Maître de Conférence Agrégé de Pathologie Expérimentale

En témoignage de notre reconnaissance pour son enseignement et avec nos plus vifs remerciements.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER
DE TARBES

INTRODUCTION

A la suite des constatations heureuses sur le plan thérapeutique obtenues par les injections intra-rachidiennes de Corticoïdes depuis 1956 (1) dans tous les syndromes inflammatoires méningés, nous avons retenu comme hypothèse de travail, l'application systématique de la Corticothérapie aux Hémorragies sous-arachnoïdiennes tant spontanées que traumatiques.

Il apparaissait logique de réduire dans une première phase les effets irritatifs imputables à l'effraction du corps étranger hématique, puis ultérieurement de ceux provoqués par hémolyse intra-thécale.

Les premiers résultats rapportés dans la thèse de Sportiche (1) ainsi qu'aux Assises de Médecine de Toulouse (1) nous ont paru légitimer un développement plus étendu.

---

(1) Les injections intra-rachidiennes et d'hydrocortisone en thérapeutique neurologique. Indices biologiques (Turon, Giacardy, Garde).

Presse Médicale — 20 juin 1956 — n° 49. — p. 1133 - 1137.

Revue Neurologique — Tome 99 n° 3 — p. 304 - 311.

Thèse de Garde — Toulouse, 1956.

Nouvelles indications de l'hydrocortisone intra-rachidienne (Turon). Psy. de Toulouse — Presse Médicale n° 45.

Nouvelles indications de l'hydrocortisone intra-rachidienne — Société de Neuro-Psychiatrique de Toulouse et du Sud-Ouest — 24-4-1960 — P.M. 15, 10, 60, 68 — n° 45 - 1680.

Nouvelles indications de la corticothérapie en Neurologie — Thèse Sportiche (Toulouse - 1960).

CHAPITRE I

Bases physio-pathologiques

Avant toute initiative thérapeutique, il convenait tout d'abord d'établir le mécanisme physio-pathologique des hémorragies méningées.

Si, depuis les travaux de Widal-Froin, Guillain-Sabrazes et Muratet sur les caractères du liquide céphalo-rachidien dans cette affection, sur l'hémolyse, la biligénie intra-thécale, le dernier mot semblait avoir été dit ainsi que l'exprime Géraud dans sa remarquable étude sur les hémorragies méningées de l'adulte (Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française — 50e session — Luxembourg — 21-27 juillet 1952) nous avons eu l'heureuse fortune de découvrir dans la littérature anglo-saxonne et dans l'étude de Fischer, Ruprecht, Cherzer (2) de nouveaux développements expérimentaux et cliniques dont il convient de procéder à une étude analytique.

— MALLORY rapporte un cas d'angiome racémeux intra-crânien dans lequel les symptômes d'irritation méningée suivaient chaque épisode de rupture avec coloration variable du liquide céphalo-rachidien allant de la teinte rose à la xanthochromie.

(2) Liquide céphalo-rachidien sanguinolent et sa mise en valeur diagnostique (Fischer, Ruprecht, Sherzer — 14e — Section neurologique de l'Hôpital de Vienne « Rosenburgel »).

— SPURLING a mis en évidence que le sang frais agit comme irritant dans le liquide céphalo-rachidien mais que la désintégration des hématies avec formation de Bilirubine, et de Biliverdine avait dangereusement ce pouvoir. Pour cet auteur, la raideur de la nuque et peut-être l'élévation thermique seraient imputables aux produits de désintégration de l'hémoglobine.

— RUSSEL a pu souligner que deux à trois jours après l'irruption sanglante intra-thecale, le nombre des leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien s'élève et s'associe aux signes cliniques de l'irritation méningée qui subsistent pendant quelques jours.

— Les neurochirurgiens (FURGALSON et PENFIELD) ont appelé à leur tour l'attention sur les méningites septiques consécutives à l'exérèse de kystes épidermoïdes intra-crâniens et des cholestéatomes et plus rarement des angiomes cérébelleux, des méningiomes et crânio-pharyngiomes. Ces produits de lyse sanguine seraient libérés dans les espaces sous-arachnoïdiens, soit indirectement par l'ouverture d'un ventricule dans le cas d'une tumeur supra-tentoriale, soit directement par la voie de la grande citerne dans les processus infra-tentoriels.

— SACHS a pu affirmer l'indiscutable action de l'effraction sanguine sur l'hyperthermie et cela électivement dans les interventions intéressant la fosse postérieure.

Après ce panorama de la littérature anglo-saxonne, nous allons nous attarder longuement sur deux remarquables études expérimentales, celles de Bagley et de Jackson.

I. — ETUDE EXPERIMENTALE DE BAGLEY

Bagley s'attache à la thèse suivante : d'une part, reproduire expérimentalement des lésions identiques à celles survenant chez les êtres humains lorsque une petite quantité de sang s'épanche dans l'espace sous-arachnoïdien ; d'autre part, l'étude de la réponse méningée et clinique.

Pour mener à bien son expérience, il choisit le matériel et les méthodes suivantes : quatre-vingt chiens adultes et vingt-six chiots, âgés de moins de 10 jours.

Il pratique des injections de sang entier provenant de la cuisse de l'animal (chiens adultes) ou du sinus longitudinal (36 jeunes chiens) dans la grande citerne, dans les espaces sous-arachnoïdiens ou enfin dans les ventricules cérébraux.

La quantité injectée varie de 0,5 à 2,5 cc de sang, voire même 5 cc, sans causer de sérieux troubles respiratoires.

Au début, le nombre des injections était de six, par la suite, l'expérimentation montra qu'une ou deux injections provoque les mêmes symptômes.

L'anesthésie est variable : éther pour les jeunes chiens, morphine et chloroforme pour les animaux adultes.

Les autopsies furent scrupuleusement effectuées après la mort des animaux ou lorsqu'ils furent tués.

Nous reproduisons ci-dessous les observations cliniques de l'expérimentation de Bagley.

1° Chez les animaux adultes.

Tout de suite après l'injection, les animaux étaient très agités ; les pattes étaient le siège de mouvements simulant la course.

Un certain nombre présentait des attaques convulsives atypiques.

Le jour suivant l'injection, les chiens étaient généralement hébétés mais conservaient intégralement leur vie de relation : ils se nourrissaient et se déplaçaient dans leur cage.

Suivis quotidiennement, il constata que les troubles neurologiques que présentaient ces animaux allaient de l'indifférence à des attaques convulsives sévères.

L'évolution terminale était, après une période de quelques jours, marquée par une irritabilité et un amaigrissement.

2° Chez les jeunes chiens - Etude comparative avec des chiens témoins.

Après avoir surmonté les effets de la première injection, les chiens se montraient moins actifs. Ils s'isolaient dans un coin de leur habitation et ne présentaient aucune tendance à jouer.

Ils continuaient à prendre leur nourriture mais la croissance s'effectuait plus lentement : leur taille était inférieure ainsi que leur poids par rapport aux animaux témoins.

Des attaques convulsives généralisées caractérisaient les réactions aux injections pour certains jeunes chiens. Attaques qui eurent lieu soit après la première injection, soit après un délai de temps très long après la dernière. De manière générale, on ne note aucune symptomatologie prémonitoire et l'attaque convulsive se caractérise par son début brutal.

Quelle que soit l'issue de ces crises convulsives, elles sont toutes semblables : de légères secousses apparaissent

généralement au niveau de la gueule, puis se généralisent. Elles sont suivies d'une perte de connaissance, d'une chute et l'on peut retrouver des traces de morsure sur la langue.

Parfois ces crises sont subintrantes et l'évolution se fait inéxorablement vers la mort.

Bagley constate que l'introduction de sang dans les méninges des animaux d'expérience entraîne des troubles neurologiques allant de quelques anomalies du comportement aux crises convulsives des plus sévères quant à leur évolution, sans qu'il existe un rapport absolu entre la clinique et la quantité de sang injectée.

Parallèlement à l'étude clinique, Bagley effectue le bilan anatomo-pathologique des lésions qui semble pouvoir être décrit comme suit :

a) Animaux sacrifiés peu de temps après la dernière injection.

— Méninges : lésions variant de l'état normal à un léger épaississement.

— Ventricules : léger degré de dilatation.

b) Animaux tués après la première injection.

— Epaississement méningé.

— Présence de phagocytes remplis de pigments.

— Altération commençante du cortex.

— Dépôt d'un tissu fibreux.

Ces différents aspects anatomo-pathologiques sont retrouvés sur tous les animaux ayant présenté des signes cliniques.

De l'étude clinique et anatomo-pathologique, l'expérimentateur tire les conclusions suivantes :

Les réactions méningées tendent à s'atténuer progressivement, puis à disparaître quand la présence de sang vient à s'estomper et, après plusieurs semaines, on assiste à une diminution de la pléïocytose originelle, mais il persiste une importante réaction du tissu fibreux.

A la fin de la réaction méningée, des changements de structure du cortex peuvent être observés et surtout chez les jeunes chiens, une dilatation modérée des ventricules a été enregistrée.

II. — ETUDE EXPERIMENTALE DE JACKSON

Si la très intéressante étude de Bagley a permis de préciser à la fois la traduction clinique de l'irritation méningée et les images anatomo-pathologiques, ce travail représente aussi une remarquable étude de pathologie expérimentale et de précieux apports sur le syndrome biologique et l'étiopathogénie.

Le but de cette étude est de présenter une preuve expérimentale que les produits spécifiques du sang sont responsables des réactions méningées aseptiques et de l'hyperthermie observée quand il y a du sang dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Nous citerons les passages les plus importants de ce travail.

A) Quelques heures après l'introduction du sang dans l'espace sous-arachnoïdien, on assiste à une réaction de polynucléose qui atteint son apogée environ à la 24e heure pour diminuer progressivement par la suite. La perméabilité des méninges aux constituants du sang

est accrue par l'inflammation et les différents types de cellules envahissent la région dilatée des vaisseaux et l'arachnoïde depuis la pie-mère. Elles sont rencontrées dans la pie-mère, les ventricules cérébraux et dans les plexus choroïdes. La deuxième journée est caractérisée par l'apparition de lymphocytes et de cellules macrophagiques. L'origine de cette réaction résulterait d'un contact physique exclusif avec la méninge. La substance soluble du sang est vite digérée et il ne subsiste que les fragments ferriques que l'on peut retrouver dans les espaces péri-vasculaires entraînés du cerveau vers l'espace sous-arachnoïdien où l'on peut constater la présence d'histiocytes, de fibroblastes, de cellules mésothéliales et des lymphocytes, puis ultérieurement d'une prolifération conjonctive.

B) L'auteur procède ensuite à une variation systématique des facteurs étiologiques et en étudie successivement la réponse clinique et biologique.

Réponses aux substances hématiques injectées :

1° Injection de sang total frais.

Deux cc de sang retirés de la veine fémorale sont immédiatement injectés dans l'espace sous-arachnoïdien d'un chien.

On n'observe aucun signe clinique traduisant l'irritation méningée.

Le liquide cérébro-spinal recueilli cinq heures après l'injection révèle une légère réponse cellulaire et protéïnique.

Neuf à douze jours après, il n'y eut guère de modification clinique si ce n'est une légère élévation thermique, mais les chiens restaient toujours aussi dynamiques.

Le liquide céphalo-rachidien ne montrait alors aucune modification de ses constantes.

2° Injection de sang total incubé à la température du corps durant un à douze jours.

Cliniquement, les réponses méningées sont très variées :

Cinq heures après l'injection de sang veineux incubé de un à deux jours, on note un léger malaise — une douleur aiguë à la flexion du cou — de l'hyperthermie.

Biologiquement, on note une réponse cellulaire modérée.

Une injection de sang incubé durant trois jours ou pendant plus longtemps est responsable d'une méningite violente. Le liquide céphalo-rachidien est de couleur rouge sombre et le nombre des leucocytes par mm^3 est de 3 759. Devant cette réaction leucocytaire on pratique des examens bactériologiques successifs qui s'avèrent négatifs.

La raideur du cou très violente et le malaise imposaient aux animaux de s'allonger dans leur cage. Ils ne pouvaient faire aucun effort pour se nourrir.

Si l'on répétait les injections quelque temps après, la réponse méningée était aussi aiguë et violente pour une plus petite quantité de matières toxiques. Pour Jackson, la réponse est aussi importante parce que la méninge n'était pas entièrement guérie des effets de la première injection.

3° Plasma incubé à la température du corps durant quatre à neuf jours.

Dix cc de sang retirés de la veine fémorale furent mélangés à 2,5 cc de solution stérile de citrate de soude et centrifugés.

Après injection, aucun signe méningé ne peut être observé. A la cinquième heure, l'analyse du liquide céphalo-rachidien ne décèle qu'une légère réponse cellulaire et protéïnique.

4° Sérum sanguin incubé à la température du corps de sept à neuf jours.

Aucun signe méningé et hyperthermie ne furent observés à la cinquième heure. Le liquide céphalo-rachidien analysé ne comportait seulement qu'une légère réponse irritative.

5° Hématies incubées à la température du corps de quatre à huit jours.

Après avoir appliqué une technique de lavage aux hématies, les globules rouges sont mis à incuber. Après la période d'incubation, les échantillons des préparations se composaient d'un million de globules rouges et d'une grande quantité de stroma.

Les signes cliniques observés sont importants : raideur de la nuque très prononcée si bien qu'une légère flexion du cou n'était possible sans entraîner des cris vifs, traduction d'une douleur très aiguë. La température était élevée.

Le liquide céphalo-rachidien ponctionné à la cinquième heure permettait de découvrir une réaction cellulaire intense, variant de 2 300 à 6 000 leucocytes au mm^3. La réaction protéïnique fut aussi importante. La normalisation du nombre des cellules et des protéines s'effectue au minimum à la fin de la première semaine, au maximum à la fin de la deuxième.

6° Injection de produits fractionnés obtenus de globules rouges, incubés à la température du corps, pendant quatre jours.

a) Fraction surnageante.

Après incubation des globules rouges, on continue la centrifugation. On recueille peu de liquide surnageant. La plus grande partie de la substance apparaît comme une masse rouge semblable à de la gelée. Pour porter cette masse en suspension, on additionne à celle-ci une quantité suffisante de liquide céphalo-rachidien et l'ensemble fut centrifugé. On recueillit de cette deuxième centrifugation et on l'injecta dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Les signes cliniques étaient variables quant à leur intensité : allant d'une sévère réaction méningée à un léger malaise. La température était subnormale.

Néanmoins, les réponses cellulaires à la cinquième heure étaient nettes : 5 000 à 7 980 cellules par mm^3, tandis que les chiffres de l'albumine étaient compris entre 675 et 813 mgr pour 100 cc.

b) La portion résiduelle obtenue de la centrifugation fut mêlée à du liquide céphalo-rachidien. Cette fraction était composée de la majeure partie du stroma des globules rouges.

Après injection chez les animaux, on observe cinq heures après, de légers symptômes méningés et une légère température.

Le liquide céphalo-rachidien se caractérisait par une réaction cellulaire dont les limites se situent entre 300 et 560 polynucléaires au mm^3.

L'albumine atteignait un taux de 299 mgr au minimum et 899 mgr au maximum pour 100 cc.

c) Dialyse de la portion liquide.

Trois cc de ce produit dialysé qui fut au préalable réfrigéré huit heures à 4°c fut injecté aux animaux.

Aucun signe d'irritation méningée et d'hyperthermie ne fut observé chez les animaux recevant ce dialysat clair et incolore. Au bout de cinq heures, le liquide céphalo-rachidien ne contenait seulement que 10 lymphocytes au mm³ et 45 mgr de protéine par 100 cc.

7° **Globules rouges hémolysés.**

Le liquide surnageant produit de l'hémolyse renfermait 15 à 20 mgr de protéine pour 100 cc. Absence de signe clinique cinq heures après la première injection. Le liquide céphalo-rachidien, couleur cerise, montra une réaction cytologique modérée : 1 100 à 2 000 cellules par mm³. Au troisième jour, il redevenait incolore et ses constantes normales.

8° **Oxyhémoglobine homologue.**

Préparation obtenue à partir de sang de chien du groupe utilisé pour l'expérience. La spectroscopie montra que cette préparation ne contenait que de l'oxyhémoglobine. A la cinquième heure, on signale : violent malaise, hyperthermie. Le liquide céphalo-rachidien s'avère être xantochromique, renfermant 4 000 à 6 000 cellules au mm³ et 620 à 1 155 mgr de protéine par 100 cc. Des quantités moins importantes d'oxyhémoglobine utilisées ne causèrent aucun symptôme et très peu de réaction cytologique.

9° **La globine.**

De la globine stérile modifiée humaine et mêlée à une solution isotonique de chlorure de sodium, fut injectée en quantité variable : de deux cc à huit cc.

L'absence de toute réponse méningée est nette et la réaction du liquide céphalo-rachidien est de 160 à 360 leu-

cocytes — de 384 à 812 mgr de protéine pour 100 cc, est proportionnelle à la quantité de globine injectée.

10° La Bilirubine.

Préparée à partir d'une technique très minutieuse, la bilirubine injectée appartenant à une solution A faible, ne produit aucun signe méningé.

Pour une solution C contenant 1,6 mgr, à la cinquième heure, l'animal était semi-comateux, hyperthermique et le liquide céphalo-rachidien de couleur jaune renfermait 33 000 lymphocytes, 371 mgr de protéine et 0,4 mgr de bilirubine, pour 100 cc.

Une autre violente réaction clinique s'extériorisait pour une solution D renfermant 4 à 8,5 mgr de bilirubine. Le liquide de ponction jaune, se caractérise par 8 000 à 13 760 lymphocytes et 1 mgr de bilirubine.

ETUDE NECROPSIQUE DE LA REACTION MENINGEE EN FONCTION DE LA DUREE D'ACTION DE LA PRESENCE SANGUINE

Durée d'action de l'effraction sanguine	Réaction qualitative de la méninge
Mort subite (9 cas)	Absence de réaction de la méninge
Mort survenue entre la 1re et la 4e heure	Discrète réaction de la polynucléose autour des vaisseaux méningés
Mort survenue de la 4e à la 6e heure	Réaction de polynucléose intense et apparition de quelques lymphocytes
Mort survenue de la 16e à la 32e heure	Réaction de polynucléose très intense avec accentuation de la lymphocytose
Mort après la 74e heure	Apparition des cellules mésothéliales. Accroissement du simple au double de tous les éléments cellulaires ; les polynucléaires ne représentant que la moitié des éléments
Mort au 7e jour	Maintien de la réaction cellulaire, accroissement des pigments et du fer, quelques hématies peuvent être encore retrouvés
Mort au 10e jour	Dans 50 % des cas premiers, aspect des réactions fibreuses de la méninge avec présence de phagocytes et de lymphocytes

Tableau établi d'après la statistique de Hammes

Réaction of the Meninges to Blood, Arch. Neurol. et Psychiat. 52 - 505 - 514 (Déc.) 1944.

De cette longue mais rationnelle expérimentation, Jackson peut déduire les conclusions suivantes :

1° L'oxyhémoglobine paraît être responsable de quelques symptômes et peut expliquer la réponse cellulaire et protéinique lorsqu'elle est présente en quantité suffisante.

2° La méthémoglobine peut aussi être une substance toxique comme tous liquides injectés. Une telle observation fait poser la question suivante à Jackson : les différentes matières toxiques du sang peuvent-elles être responsables de manifestations différentes ? Par conséquent, la substance la plus toxique du sang est probablement contenue dans l'hème. Des globules rouges hémolysés contenant l'oxyhémoglobine libre provoquent une plus grande réponse que le sang entier frais mais une moins importante que l'oxyhémoglobine. Ainsi, il apparaît que, très probablement, après hémolyse des globules rouges, la bilirubine soit, seule ou en combinaison, responsable des effets cliniques et biologiques.

La dilution et l'absorption sur une protéine de l'hémoglobine font floculer la bilirubine, qui est absorbée par les macrophages, limitant par conséquent son action irritative. Hammes soutient cette idée sur le plan de la clinique humaine et déclare que dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes quand la mort survient trois jours après la rupture d'un anévrisme, toutes les cellules augmentent en nombre et que les cellules mésothéliales renfermaient du migment brun, du fer et des leucocytes

dégénérés. (Confert tableau : étude nécropsique de la réaction méningée en fonction de la durée d'action de la présence sanguine.)

3° Jackson résume ainsi sa pensée : l'agent du sang provoquant la plus grande réponse méningée est présent dans le composant hème. L'agent spécifique est probablement la bilirubine ou agent similaire. Ceci a été démontré dans une étude comparative des réactions produites dans le sang et ses produits dérivés dans l'espace sous-arachnoïdien avec plus de 100 expériences sur des chiens.

La sévérité de la méningite aseptique produite expérimentalement, causée par du sang frais et du sang dégénéré, atteint son point culminant quand le sang est vieux de trois jours. Cette superposition dans le temps de cette sévère irritation méningée coïncide avec celle vue histopathologiquement après rupture d'anévrisme et cliniquement de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, à la suite d'opérations intracrâniennes, de blessures craniocérébrales, de ruptures d'anévrismes ou d'anévrismes suintants.

La littérature allemande n'apporte guère que des constatations faites sur le syndrome clinique et biologique en clinique humaine.

La pléïocytose représente aussi pour eux une réponse à une méningite irritative aseptique. Gruber et Carpiz notent un pourcentage maximum de polynucléaires avec inversion de formule en faveur des lymphocytes dont leur taux est maxima plus tardivement. Cette pléïocytose est rattachée par ces auteurs aux produits de désintégration des hématies. Ces dernières sont lysées après un

certain temps de séjour dans le liquide céphalo-rachidien qui, à leur vue, représente un milieu anti-physiologique. En outre, ils constatent que l'albuminorrachie est constamment augmentée et que l'élévation du taux de l'albuminorrachie est constant lorsque la teneur en érythrocytes dépasse 2 000 par mm^3.

CHAPITRE II

Syndrome biologique

TECHNIQUE : Tous les deux jours, nous avons pratiqué un prélèvement de liquide céphalo-rachidien de 8 cc environ.

Afin d'éviter une fuite de liquide céphalo-rachidien, toujours possible par l'orifice de ponction au niveau du ligament vertébral, nous avons utilisé un trocart de calibre de : 60/9.

COURBE MOYENNE : La courbe moyenne a été obtenue en faisant la moyenne arithmétique des différents totaux pour 32 observations.

LE SYNDROME BIOLOGIQUE A PORTÉ SUR :

1° **la numération des hématies qui permet :**

— de chiffrer l'importance initiale de l'hémorragie méningée ;

— de surveiller la récidive ;

— de connaître l'évolution favorable.

Cette étude est effectuée dans 17 observations.

Nombre d'hématies à la ponction initiale, se situant entre :

— 7 000 à 10 000 dans 29 % des cas.

— 10 000 à 50 000 dans 29 % des cas.

— 50 000 à 100 000 dans 23,5 % des cas.

— 100 000 à 500 000 dans 7,5 % des cas.

— 500 000 à 2 000 000 dans 11 % des cas.

Remarques

De 7 000 à 100 000 hématies, dans 85 % des cas.

Le taux maximum, à la ponction initiale est de 2 000 000 de G. R.

Le taux minimum de 7 000.

Dans l'ensemble des observations étudiées, le nombre des hématies a été d'emblée maximum, pour décroître régulièrement par hémolyse sans effraction sanguine nouvelle qu'aurait exprimé sa recrudescence.

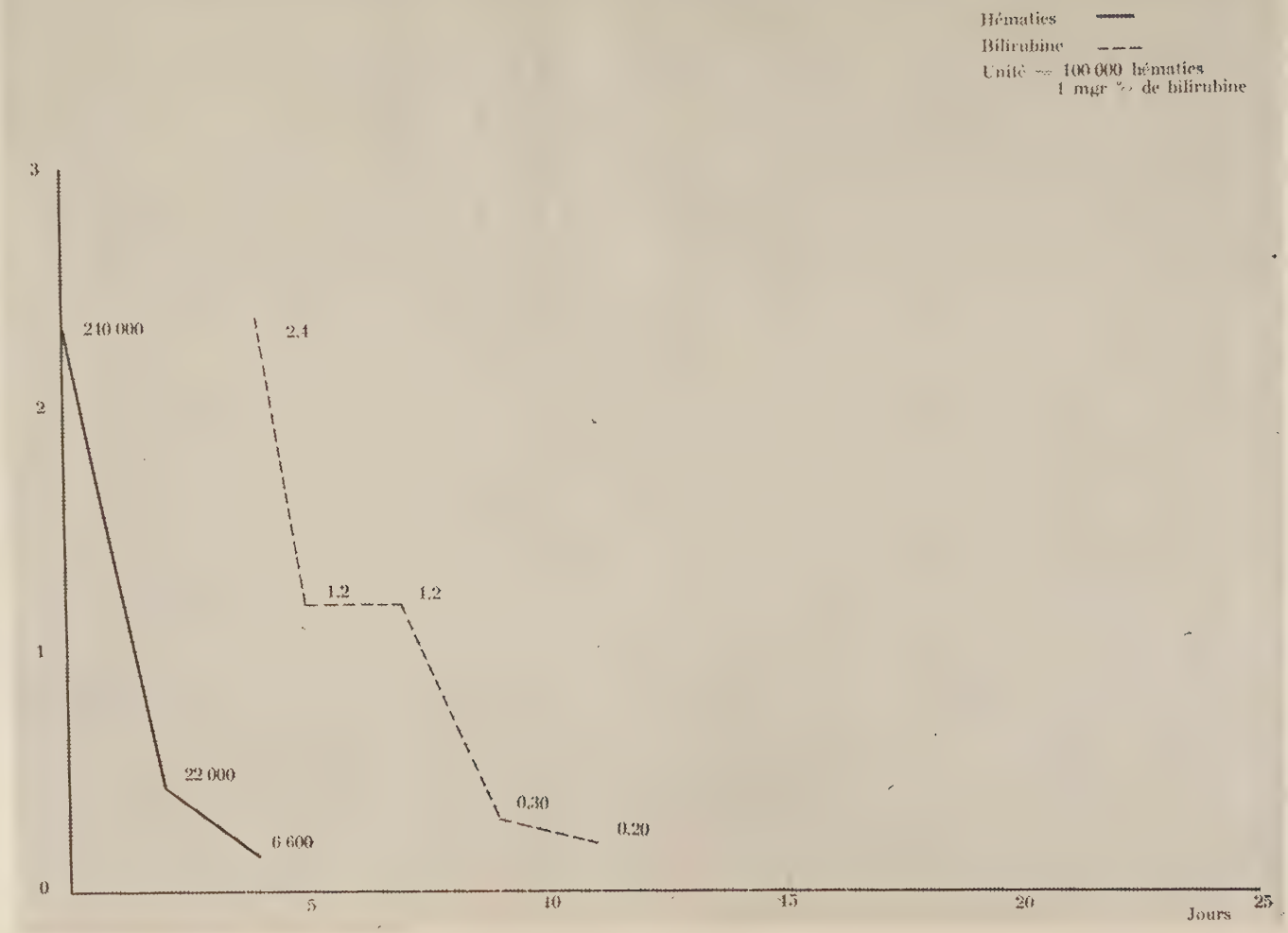
Nous avons donc pu constater que la décroissance du nombre des hématies s'effectuait dans un délai moyen de 3 jours à partir de la ponction lombaire initiale.

Confer au graphique des courbes moyennes des hématies et de la bilirubine. (graphique 1).

2° La Bilirubine

Technique de dosage de la bilirubine d'après Hijmans Van Den Bergh (utilisée par le professeur Ducos, au C.T.S. de Toulouse - 1961),

COURBES MOYENNES DES HEMATIES ET DE LA BILIRUBINE AVEC TRAITEMENT A L'HEXADECADROL



REACTIFS

Réactif Diazote - R - 1 se compose de :

— Réactif Diazoïque A.

— Réactif Diazote B.

Au moment de l'emploi on mélange 20 cc de réactif diazoté A avec 20 cc de réactif diazoté B. Ce mélange constitue le réactif diazoté R 1.

Réactif Témoin - R - 2

Diluer 15 cc d'acide chlorydrique concentré à 1 litre.

Mêler.

TECHNIQUE

	Bilirubine Totale		Bilirubine Directe (conjugée)	
	Témoin	Essai	Témoin	Essai
Sérum	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Alcool	2,5 ml	2,5 ml	0	0
Eau distillée ..	0	0	2,5 ml	2,5 ml
Réactif Témoin	0,3 ml	0	0,3 ml	0
Réactif Diazoïque	0	0,3 ml	0	0,3 ml

Bien agiter, attendre 30'.

Centrifuger les deux tubes de la bilirubine totale et, si besoin est, les deux tubes de la bilirubine directe.

Si le sérum est trop ictérique, le diluer au 1/10.

LECTURE

Tricellules origine 100 filtre 52.

Faire le zéro avec H^2O distillée.

Lire le chiffre donné par le témoin et le rapporter sur la courbe :

Soit N milliéquivalents de bilirubine pour mille.

Lire ensuite le tube d'essai et rapporter le chiffre obtenu sur la courbe :

Soit N' milliéquivalents de bilirubine pour mille.

N' — N = Quantité de bilirubine en milliéquivalents contenue dans 1 litre de sérum.

Bilirubine indirecte = Bilirubine totale — Bilirubine directe.

(Bilirubine conjuguée = Bilirubine directe).

(Bilirubine libre = Bilirubine indirecte).

La bilirubine apparaît en moyenne le 3e ou le 4e jour après le début clinique de l'hémorragie méningée, pour se poursuivre jusqu'au 10e jour, en passant par le maximum du 5e au 7e jour (confer au graphique n° 1).

Calcul en mgr pour mille des taux maxima et pourcentage des cas :

De 0	à 1	mgr pour mille	25 %
1	à 1,5	—	8,3 %
1	à 2	—	33,4 %
2	à 3	—	8,3 %
3	à 3,5	—	8,3 %
3,5	à 4	—	8,3 %
4	à 4,5	—	12,2 %
6	à 7	—	4,2 %

Remarques

Il résulte globalement de cette statistique que les taux de 1 à 2 mgr pour mille de bilirubine englobent 65 % des cas.

Le taux maximum est de 7 gr pour mille.

Le taux minimum est de 1 mgr ou traces.

On peut noter, pour la majorité des observations, une correspondance entre le taux maximum initial d'hématies et le taux de bilirubine maxima.

D'autre part, la lecture de la courbe moyenne (cf au graphique n° 1) montre un décalage de 3 jours entre la régression du nombre des hématies et l'apparition de la bilirubine.

Au cours du développement ci-dessous, nous étudierons les facteurs biologiques suivants : albumine, cytologie, pourcentage des polynucléaires et des lymphocytes ; nous situerons le problème de base en rapportant les résultats obtenus tout d'abord dans les hémorragies méningées à évolution spontanée, puis ceux concernant les hémorragies faisant l'objet de la corticothérapie.

Technique employée pour le dosage de l'albumine et de la cytologie.

Albumine : méthode néphélométrique de Mestrezat.

On utilise 1 ml de liquide (utiliser le surnageant provenant de la centrifugation), puis on le porte à ébullition dans un tube à hémolyse ; on y ajoute 0,1 ml d'acide trichloracétique à 30 %.

On compare à la gamme.

Hématies : on utilise en fonction de la densité en hématies, soit la cellule de Malassez, soit la cellule de Nageotte.

Technique ne comportant aucune préparation préalable pour la détermination du nombre d'hématies.

Cellules :

Numération

On prélève 0,5 ml de liquide environ et on ajoute une goute d'acide acétique pour lysér les hématies. Le liquide obtenu est ensuite placé dans la cellule de Nageotte, puis on laisse reposer 8 à 10 minutes avant de compter les éléments.

Formule

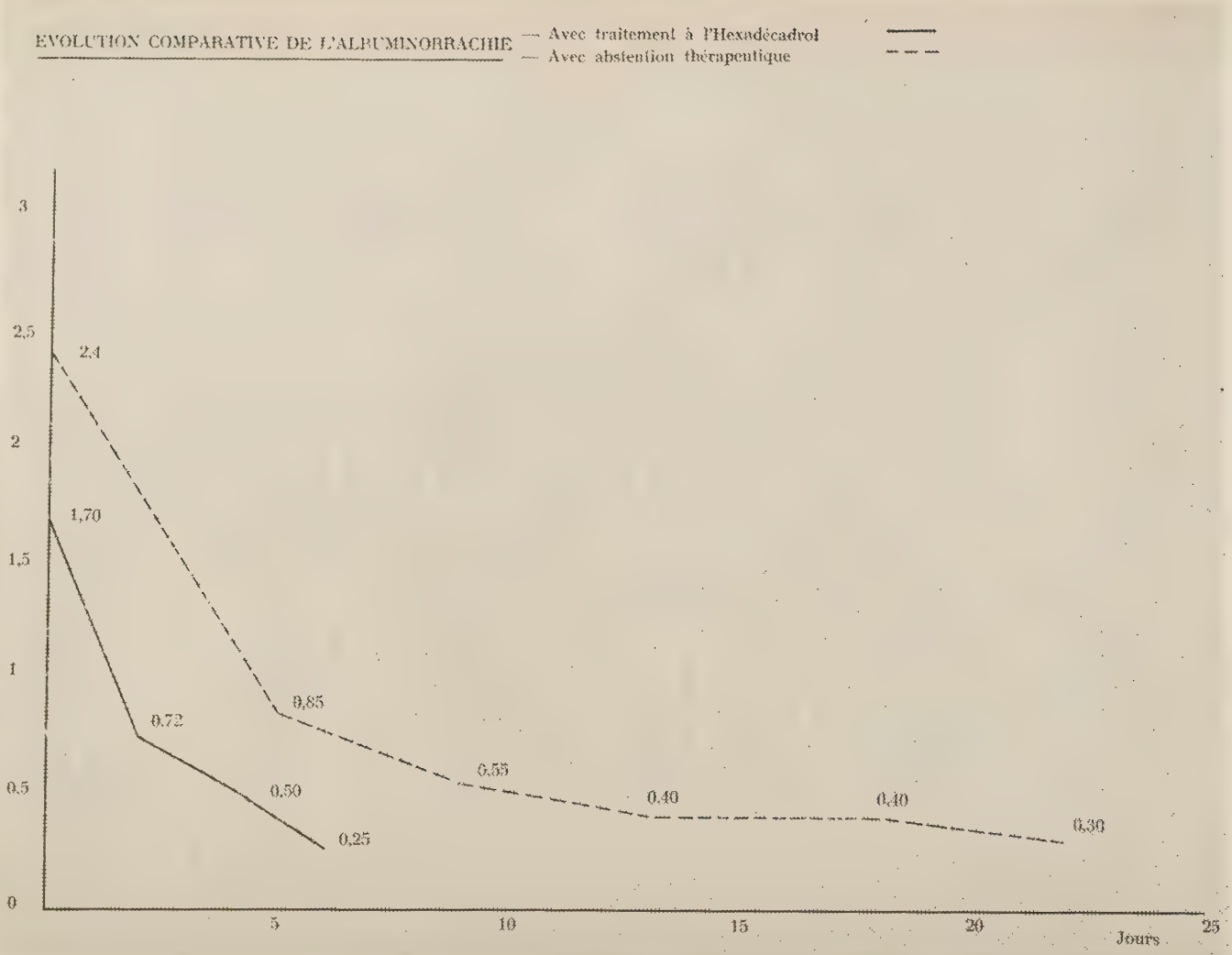
On détermine morphologiquement les polynucléaires et les lymphocytes et l'on établit le pourcentage grâce à la cellule de Nageotte (on compte 8 bandes que l'on divise par 10 pour avoir le nombre de cellules au millimètre cube).

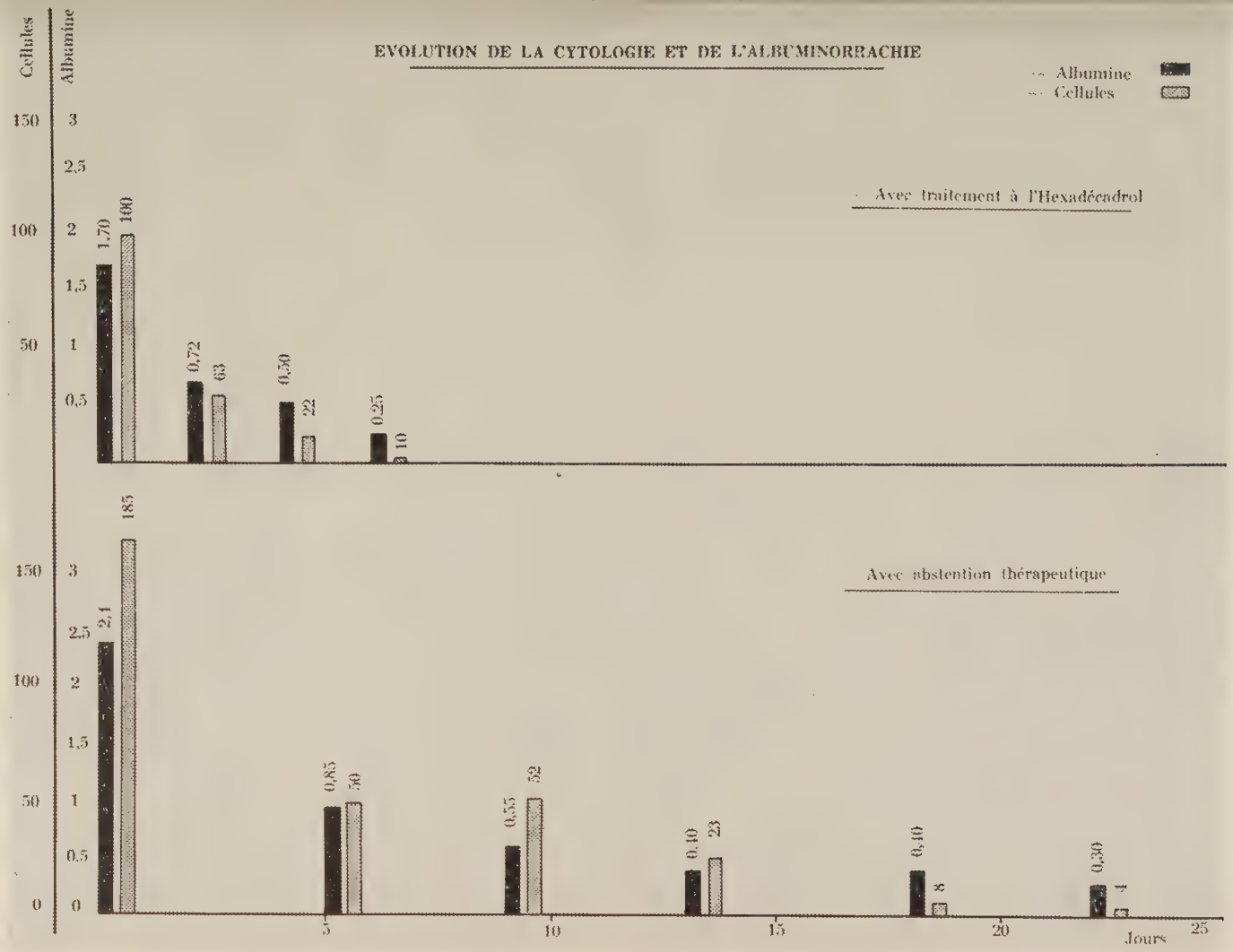
ALBUMINE

1° Hémorragies méningées non traitées.

	Jour des P.L.	Valeur moyenne
EVOLUTION DE L'ALBUMINORRACHIE	4e jour	2,35 gr
	10e jour	0,85 gr
	15e jour	0,55 gr
	20e jour	0,40 gr
	25e jour	0,40 gr
	30e jour	0,30 gr

Nous avons retenu 2 cas d'hémorragie à évolution spontanée dont l'histoire clinique a été rapportée dans le chapitre intitulé « Syndrome Clinique ».


EVOLUTION COMPARATIVE DE L'ALBUMINORRACHIE
— Avec traitement à l'Hexadécadrol
— Avec abstention thérapeutique
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
2,4
1,70
0,72
0,50
0,25
0,85
0,55
0,40
0,40
0,30
5
10
15
20
25
Jours


EVOLUTION DE LA CYTOLOGIE ET DE L'ALBUMINORRACHIE
Albumine
Cellules
Avec traitement à l'Hexadécandrol
1,70
100
0,72
63
0,50
22
0,25
10
Avec abstention thérapeutique
2,1
185
0,85
50
0,55
52
0,40
23
0,40
8
0,30
4
Cellules
Albumine
150
100
50
0
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
5
10
15
20
25
Jours

1er cas : taux initial 0,70 gr... et 4 gr, pour le 2e cas.

Persistance de cette albuminorrachie dans le temps. En effet, un délai de 29 jours est nécessaire pour amener le taux de 0,70 à 0,40 gr, pour le premier cas. Un délai de 20 jours est nécessaire pour passer de 4 gr à 0,30 gr, pour le 2e cas.

2° **Hémorragies méningées traitées par la corticothérapie.**

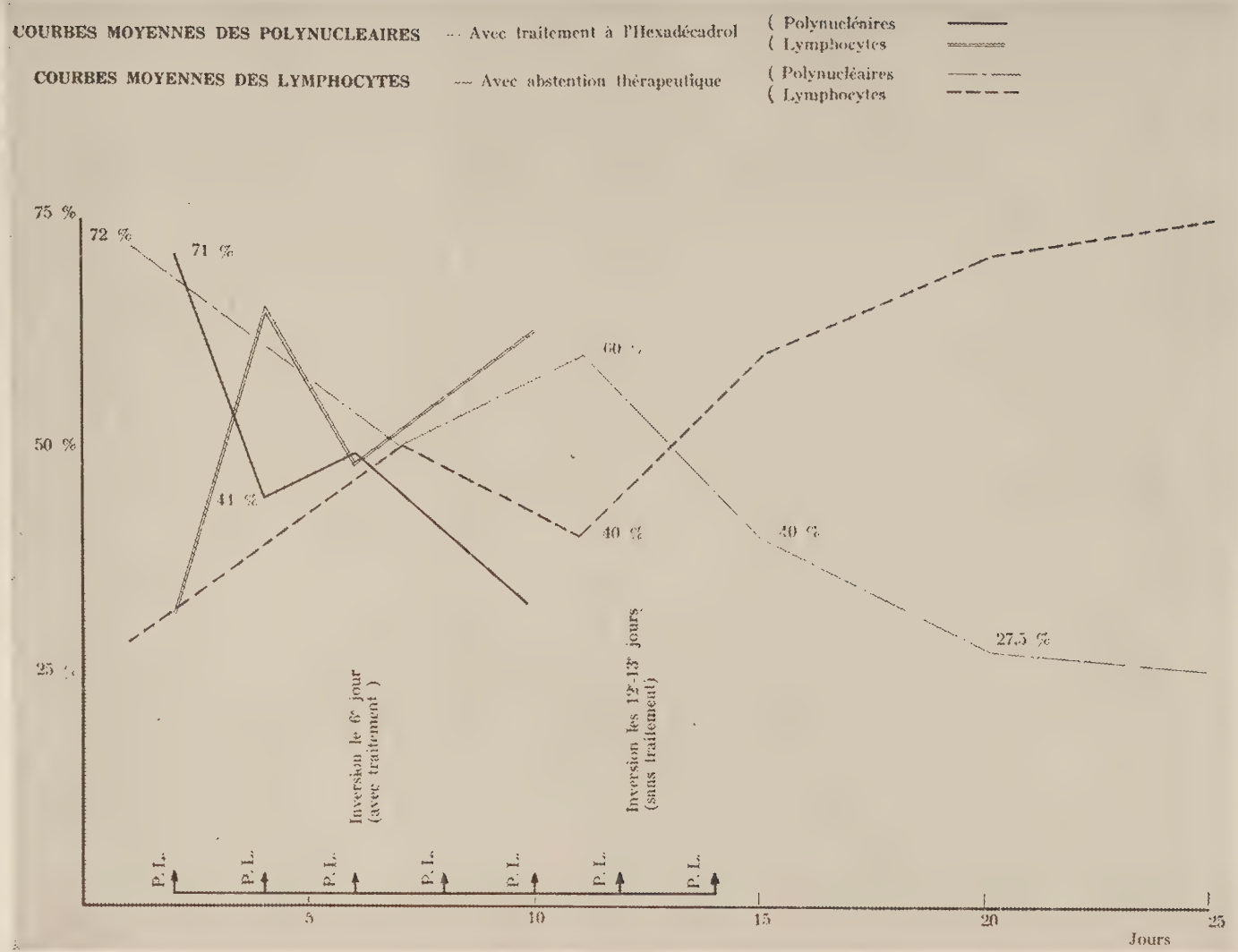
	Jour des P.L.	Valeur moyenne
EVOLUTION DE L'ALBUMINORRACHIE	2e jour	1,70 gr
	4e jour	0,72 gr
	6e jour	0,50 gr
	8e jour	0,25 gr

Dans le tableau suivant, nous rapportons les résultats de l'albuminorrachie pour 32 observations.

De 0,5 à 1 gr	on obtient	53,1 %	des cas
1 à 4 gr	—	37,1 %	—
4,5 à 5 gr	—	6,2 %	—
5 à 10 gr	—	3,1 %	—

Les taux minimum et maximum à la ponction lombaire initiale se situent respectivement à 0,40 gr pour mille et 10 gr pour mille.

La lecture du tableau d'évolution de l'albuminorrachie et la lecture de la courbe nous permettent de constater que la réduction à un chiffre normal est obtenue en moyenne au 6e jour. (Confer courbe d'évolution


COURBES MOYENNES DES POLYNUCLEAIRES
-- Avec traitement à l'Hexadécadrol
(Polynucléaires
(Lymphocytes
COURBES MOYENNES DES LYMPHOCYTES
--- Avec abstention thérapeutique
(Polynucléaires
(Lymphocytes
75 %
50 %
25 %
72 %
71 %
41 %
60 %
40 %
40 %
27,5 %
Inversion le 6e jour (avec traitement)
Inversion les 12-13e jours (sans traitement)
P.L.
5
10
15
20
25
Jours

comparative de l'albuminorrachie numéro 2 - courbe numéro 3.)

CELLULES

1° Hémorragies méningées non traitées.

	Jour des P.L.	Valeur moyenne
EVOLUTION DE LA CYTOLOGIE	4e jour	185
	10e jour	50
	15e jour	51,5
	20e jour	23
	25e jour	8
	30e jour	4

Nous avons consigné un premier cas pour lequel le taux initial de la cytologie se chiffre par 240 éléments (Monsieur H...).

La réduction à la normale s'effectue le 24e jour.

Le taux initial atteint 130 cellules pour un deuxième cas et la réduction s'effectue pour ce dernier le 20e jour (Madame C...).

2° Cas traités par les Corticoïdes.

	Jour des P.L.	Valeur moyenne
EVOLUTION DE LA CYTOLOGIE		100
	2e jour	63
	4e jour	22
	6e jour	10
	8e jour	3

ETUDE DE L'EVOLUTION DU SYNDROME BIOLOGIQUE AVEC TRAITEMENT PAR L'HEXADECADROL

Temps de restitution	Injection d'Hexadecadrol 4 mgr	Albumine Gr ‰	Cytologie	Polynucl.	Lymphocytes
		1,70 gr	100	71 %	29 %
	1re injection				
2e jour		0,72 gr	63	44 %	66 %
	2e injection				
4e jour		0,50 gr	22	48 %	62 %
	3e injection				
6e jour		0,25 gr	10	40 %	60 %
	4e injection				
8e jour		0,25 gr	3	10 %	90 %

L'étude du présent tableau permet de constater qu'à partir du 6e jour, soit à la troisième injection d'Hexadécadrol, la restitution à la normale est pratiquement totale et absolue au 8e jour, soit à la 4e injection.

ETUDE DE L'EVOLUTION DU SYNDROME BIOLOGIQUE
AVEC ABSTENTION DE THERAPEUTIQUE

Temps de restitution	Nombre de ponctions lombaires	Albumine	Cytologie	Polynucl.	Lymphocytes
4e jour	1re P.L.	2,35 gr	185	72 %	28 %
10e jour	2e P.L.	0,85 gr	50	50 %	50 %
15e jour	3e P.L.	0,55 gr	51,5	60 %	40 %
20e jour	4e P.L.	0,40 gr	23	30 %	70 %
28e jour	5e P.L.	0,40 gr	8	27,5 %	63,5 %
30e jour	6e P.L.	0,30 gr	4	50 %	50 %

L'étude du présent tableau permet de constater que la restitution à la normale des éléments biologiques ne s'effectue qu'entre le 25e et le 30e jour.

Résultats obtenus pour 32 observations

Nombre de cellules	
1 à 10	15,62 % des cas
10 à 100	43,75 %
100 à 200	15,62 %
200 à 300	18,75 %
300 à 650	6,25 %

On obtient comme taux maximum et minimum respectivement, 620 et 3 cellules.

La lecture de la courbe moyenne montre que la réaction initiale se chiffre à 100 éléments et que le retour de la réaction cytologique à la normale absolue a été obtenue au huitième jour.

CYTOLOGIE QUALITATIVE

1° Cas non traités.

Le pourcentage initial des polynucléaires a été de 80 % et de 70 % pour les deux observations prises comme type de description. (Monsieur H. et Madame C.).

L'inversion de la formule, au bénéfice de lymphocytes s'effectue au 10e et au 13e jour, pour les deux cas cités.

2° Cas traités

Le pourcentage initial des polynucléaires se situe à 75 % et 25 % pour les lymphocytes.

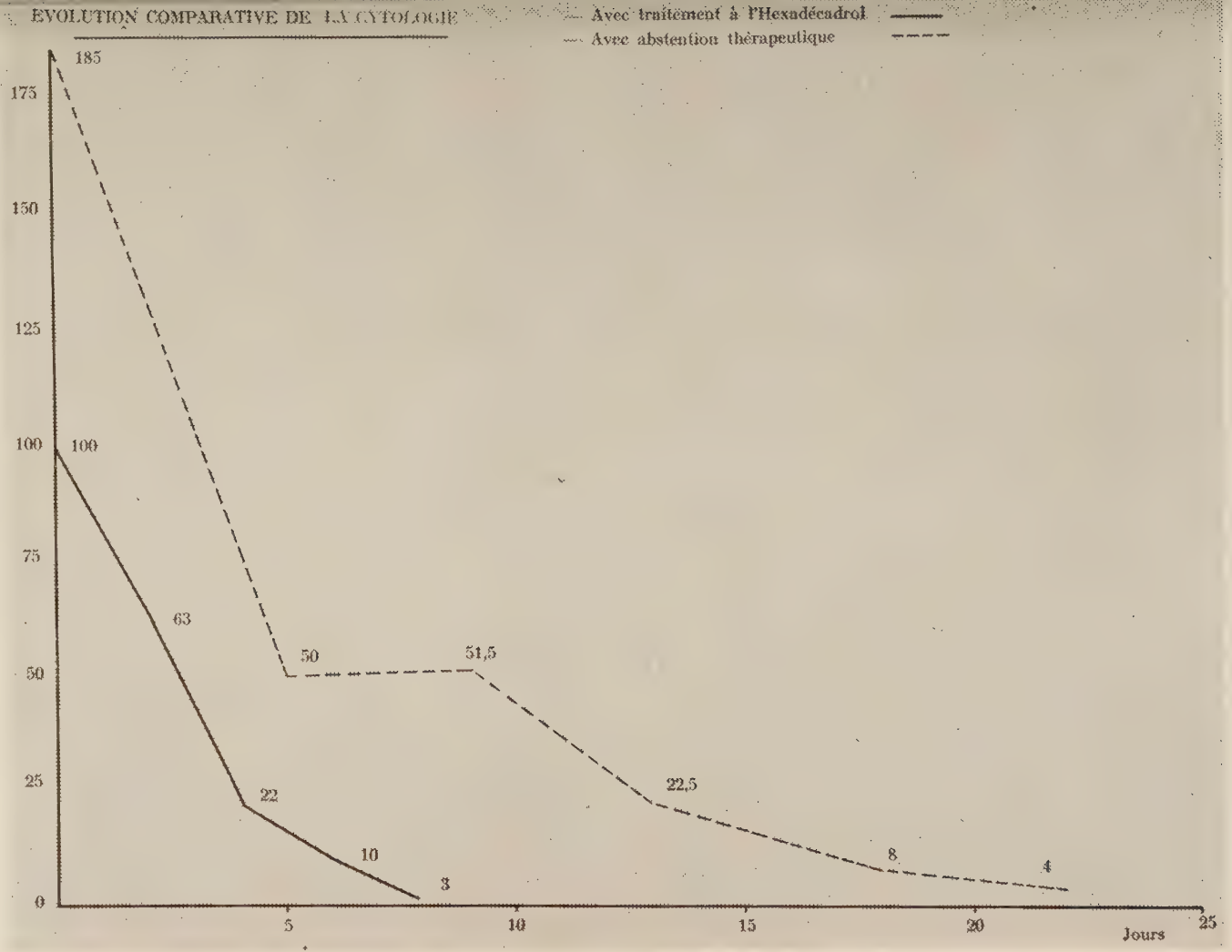
C'est au 4e jour que s'effectue l'inversion de la formule au bénéfice des lymphocytes.

(Confer graphique d'évolution comparative de la cytologie qualitative n° 4).

(Confer aux tableaux nos 5 - 6).

En considérant que les facteurs hématies et bilirubine sont pratiquement identiques nous schématiserons sur une courbe le pourcentage moyen et évolutif de la cytologie pour les cas traités et non traités. (Confer graphique n° 7).

De l'ensemble de cette étude, il résulte que l'intervention de la corticothérapie intra-rachidienne ramène dans le temps la restitution à la normale des éléments biologiques traduisant l'irritation méningée de 4 jours, alors que dans les cas non traités, elle s'effectue le 25e jour, toutes choses étant égales, par ailleurs pour le nombre des hématies et la libération de la bilirubine.


EVOLUTION COMPARATIVE DE LA CYTOLOGIE
Avec traitement à l'Hexadécadrol
Avec abstention thérapeutique
185
175
150
125
100
75
50
25
0
100
63
22
10
3
50
51,5
22,5
8
4
5
10
15
20
25
Jours

CHAPITRE III

Syndrome clinique

Nous rapportons le nombre de cas d'hémorragies méningées en le sériant en 2 catégories : médicales, 19 (5 hémorragies cérébro-méningées, 14 hémorragies méningées) ; traumatiques, 13.

A) ETUDE SYNTHETIQUE

Nous avons procédé à l'étude clinique, d'une part, du syndrome végétatif ; d'autre part, du syndrome neurologique, des hémorragies méningées que nous avons traitées (1) de façon systématique.

1° Signes généraux.

On note l'existence de signes généraux dans vingt-deux observations sur trente-deux.

Hyperthermie : 36,33 % des cas.

Pouls :

Tachycardie : 20,70 % des cas.
Bradycardie : 38,30 % des cas.

Ainsi, on note une modification de la température dans 36,33 % des cas ; du pouls dans 60 % des cas environ.

ETUDE DE L'EVOLUTION DU SYNDROME CLINIQUE SOUS L'INFLUENCE DE L'HEXADECADROL

Temps de restitution	Injections d'Hexadécadrol I. R. 4 mgr	Céphalées Rachialgies	Signes de Kernic et Brudzinski	Autres signes neurologiques
	1re injection			
2e jour		11 % des cas	22 % des cas	25 % des cas
	2e injection			
4e jour		30 % des cas	44 % des cas	44 % des cas
	3e injection			
6e jour		40 °% des cas	27 % des cas	25 % des cas
	4e injection			
8e jour		19 % des cas	7 % des cas	6 % des cas

L'étude du présent tableau d'évolution permet de constater qu'à partir du 6e jour, soit à la 3e injection d'Hexadécadrol, la restitution est réalisée dans 90 % des cas en moyenne, étant, par ailleurs, totale au 8e jour.

2° Céphalées - Rachialgies.

Ces signes sont observés avec une grande intensité, dans 27 observations. Dans 5 observations, ces signes apparaissent pratiquement comme inexistants, ce qui permet de chiffrer à 87 % la présence de ces signes.

3° Raideur de la nuque — Signe de Kernig.

Leur présence est notée, dans 18 observations, c'est-à-dire dans 56,2 % des cas.

4° Signes neurologiques Signe de Brudzinski.

Observés dans 16 cas sur un total de 32 observations, ou 50 % des cas.

5° Modifications des réflexes.

Dans la majorité des cas, on ne note pas de modifications des réflexes ostéo-tendineux et cutanés plantaires.

Leur modification, lorsqu'elle est présente, se fait dans le sens de l'hyper-réflectivité (8 observations).

B) ACTION DE LA THERAPEUTIQUE

1° Sur les signes généraux.

Dans les cas où l'on peut noter une modification de la température et du pouls, la normalisation est observée, au minimum, après la deuxième injection, au maximum à la troisième.

Si nous prenons comme point de repère le temps, cette normalisation s'effectue le quatrième ou le sixième jour, au maximum, après le début du traitement.

---

(1) Sel disodique du 21 ester monophosphorique d'hexadécadrol.

2° Céphalées, Rachialgies.

Nous rappelons que ces signes sont présents dans 27 observations.

On a pu établir pour ces 27 cas le résultat suivant que nous exprimons dans un tableau récapitulatif.

La réduction, puis la disparition de ces signes s'effectue entre le 4e et le 6e jour après le début du traitement.

Dans les cas les moins favorables, ce délai atteint 8 jours.

3° Raideur de la nuque Signe de Kernig. Signe neurologique.

Pour ces deux derniers chapitres, les conclusions tirées précédemment quant à l'effet thérapeutique, sont superposables aux précédentes. (Cf au tableau : Etude de l'évolution du syndrome clinique sous l'influence de l'Hexadécadrol). A savoir que dans les 2/3 des cas environ, la disparition totale de ces signes s'effectue entre le 4e et le 6e jour après le début de la Corticothérapie.

CONCLUSION

Il existe une superposition pratiquement absolue entre l'évolution clinique (ou les différents termes du syndrome méningé) et l'évolution du syndrome biologique, en ce qui concerne leur normalisation.

Les différents signes sont escamotés à partir de la 3e injection.

On peut dire que cette Corticothérapie apporte un confort considérable au malade, en réduisant à néant toutes les manifestations irritatives.

Néanmoins, si nous comparons l'évolution du syndrome clinique et biologique des cas traités par la Corticothérapie, nous sommes conduits à faire la remarque suivante :

1° Le syndrome clinique (en particulier, en ce qui concerne les céphalées et les rachialgies) disparaît de façon pratiquement complète à la deuxième ou troisième injection, c'est-à-dire le 4e ou le 6e jour, au maximum. Il en est de même pour les signes généraux.

2° Le syndrome biologique paraît évoluer moins rapidement vers la normalisation. Il semble qu'il y ait un retard ou décalage entre la disparition des signes cliniques et la normalisation des constantes du liquide céphalo-rachidien ; décalage pouvant être moyennement évalué à 2 à 3 jours.

Par contre, dans les hémorragies méningées, non traitées, nous avons retrouvé toutes les données expérimentales et cliniques des travaux américains et nous avons assisté à une exacerbation des signes cliniques coexistants avec l'apparition de la bilirubine dans le liquide céphalo-rachidien, ainsi qu'à leur persistance, en fonction de l'irritation méningée.

C) ETUDE ANALYTIQUE

Observations — cas traités par la Corticothérapie

Hémorragie méningée spontanée : Monsieur G... Fernand, 25 ans, déménageur.

Antécédents : épistaxis.

Bilan initial : brutalement, le sujet se plaint de céphalées, frontales, temporales puis occipitales — de rachialgies.

Présence de vomissements.

Signes méningés : raideur de la nuque. Signe de Kernig.

Signes neurologiques : Signe de Brudzinski.

Signes généraux : fièvre 37° 5 - pouls 72.

La P. L. exploratoire, faite 24 heures après le début clinique fait le diagnostic d'hémorragie méningée.

Evolution

— S. G. : On ne peut constater d'action, la température étant toujours sub-normale. Remarque valable en ce qui concerne le pouls.

— Vomissements : cessation totale, après la première injection.

— S. F. : Présents pendant les 48 premières heures. Disparaissent presque totalement, après la 1re injection. Les céphalées sont abolies à la 3e injection.

— S. M. : La raideur de la nuque disparaît, à la 2e injection.

— S. N. : Le signe de Brudzinski disparaît après la première injection.

Evolution biologique.

Examen chimique : L'albuminorrachie passe de 2,50 gr pour mille à 1 gr après la première injection. A l'avant-dernière injection, elle avoisine la normale.

Le taux de glucose et des chlorures ne subissent pas de modification.

Examen cytologique : Disparition presque totale des éléments cellulaires, après la première injection : le chiffre de 300 cellules à la ponction lombaire exploratrice est de 15 cellules à la deuxième injection.

La formule est à maximum de polynucléaires 75 % à la première ponction lombaire puis s'inverse au troisième examen biologique du liquide céphalo-rachidien.

Hématies — Bilirubine : Cette observation permet de mettre en évidence une diminution progressive du nombre des hématies : 40 000 - 40 000 - 17 600 - 10 000.

Le dosage de la bilirubine, voisin de 1 mgr à la première ponction lombaire, diminue progressivement pour n'apparaître que sous la forme de traces aux examens suivants.

Conclusion.

Action très efficace de l'Hexadécadrol sur la symptomatologie.

Chute brutale de l'albuminorrachie qui s'accompagne d'une normalisation aussi rapide de la formule et numération du liquide céphalo-rachidien à partir de la première injection.

La répétition des ponctions lombaires n'entraîne pas d'augmentation du nombre des hématies dans le liquide céphalo-rachidien.

E.E.G. 18/11/1963. — Production d'un rythme théta intermittent. Au cours de l'hyperpnée, on enregistre une manifestation hypersynchrone généralisée

6/12/1963. — Avant la sortie du malade, tracé normal.

Angiographie. — Ne révèle aucune anomalie.

Hémorragie méningée spontanée : Madame B... Joséphine, 49 ans.

Bilan initial : malade ayant présenté le 25/4/1964, à 14 heures précises, des céphalées occipito-frontales. L'examen clinique effectué par son Médecin traitant permet de porter le diagnostic de syndrome méningé.

Le 26/4/1964, ce dernier fait hospitaliser sa malade pour hémorragie méningée probable.

Ce jour on note :

— S. G. T° 39-9

Pouls 98

T. A. 14/9.

— S. N. V. : Vomissements, le 25, 26, 27 et 28. Etat de conscience normal.

— S. F. : Céphalées, rachialgies.

— S. N. : Signe de Kernig — raideur de la nuque — paresthésie dans les membres inférieurs.

Evolution.

Clinique.

L'ensemble de ces signes disparaissent de façon pratiquement absolue après la deuxième ponction lombaire et corticothérapie.

Biologique.

Examen chimique. — L'albuminorrachie qui atteint 1 gr ‰ à la ponction exploratrice, est de 0,40 gr ‰, trois jours après le début du traitement, c'est-à-dire après la première injection de corticoïdes.

Le deuxième prélèvement montre un taux de 0,20 gr ‰ le cinquième jour, pour ne plus subir de modification.

Le taux des chlorures et du glucose ne subit aucune modification.

Examen cytologique. — Cellules : taux initial, 30.

A la deuxième ponction lombaire, le taux est de 25 cellules, au troisième jour. La diminution s'exerce au fur et à mesure des ponctions, et à la quatrième ponction lombaire, le chiffre est de 10.

L'inversion de la formule s'effectue au 6e jour du traitement. Le maximum de polynucléaires étant de 85 % au début pour atteindre 25 % le 6e jour.

Hématies. — Le taux initial est de 40 000 par mm3. A la deuxième ponction lombaire, le taux est de 20 000 puis de 2 800 à la troisième et enfin 30 hématies à la dernière.

On constate donc une baisse rapide et constante, d'une part, et sans reprise de l'hémorragie, d'autre part.

Bilirubine. — A la première ponction lombaire, absence de bilirubine. Elle atteint 2 mgr le quatrième jour, c'est-à-dire à la deuxième ponction lombaire. On ne retrouve plus de bilirubine dosable aux ponctions lombaires suivantes.

Conclusion.

1° L'action de la corticothérapie à l'Hexadécadrol, sur le syndrome clinique est absolue à la deuxième ponction lombaire ;

2° Action des Corticoïdes sur le syndrome biologique : normalisation rapide et progressive de l'albuminor-

rachie de 1 à 0,40 gr, puis 0,20 gr, à la troisième injection.

La cytologie décroît sans rebond.

Les hématies, au fur et à mesure des ponctions lombaires, diminuent rapidement — on ne note, d'autre part, aucune recrudescence de l'hémorragie. L'apparition de la bilirubine est décalée de trois jours par rapport à l'apparition des hématies — elle n'est dosable que sur le deuxième échantillon du liquide céphalo-rachidien.

Le maximum des signes généraux et des signes fonctionnels se situe entre la première et la deuxième ponction lombaire, c'est-à-dire que leur intensité s'estompe et disparaît vers le quatrième jour.

II. — Cas non traités

Hémorragie méningée spontanée : Madame C... Zoé, 64 ans.

Antécédents : pleurésie à l'âge de 7 ans ; syndrome anémique en 1938 ; ulcère de l'estomac en 1962.

Bilan initial :

— S.F. : névralgie scapulo-humérale le 25/5/1964, vers 12 heures. Puis céphalées occipito-frontales qui, de par leur intensité, obligent la malade à s'aliter.

Rachialgies.

Perte de conscience.

— S. N. V. : Vomissements.

— S. M. : Raideur de la nuque, signe de Kernig.

— S. N. : Signe de Brudzinski, réflexes normaux.

— S. G. : T° 37,4 ; Pouls 80.

A 15 heures, le 25/5/1964, la malade est hospitalisée.

Devant ce syndrome, on est conduit à pratiquer une ponction lombaire qui permet de recueillir un liquide hémorragique qui, associé au début clinique, autorise à porter le diagnostic d'hémorragie méningée.

Evolution :

S. F. : Les céphalées sont toujours présentes, persistantes, et augmentent au moindre mouvement de la tête, subissent des recrudescences certains jours. Après une nette diminution cinq jours avant sa sortie (c'est-à-dire le 20e jour de son hospitalisation), les céphalées réapparaissent pendant près de 24 heures. Les rachialgies sont présentes de façon constante et diminuent progressivement chaque jour.

S. G. : Sub-fébrile à partir du deuxième jour de son hospitalisation, la température atteint 38° le dixième jour pour décroître progressivement.

Le pouls est de 80 pulsations, les 48 premières heures, oscille par la suite entre 60 et 70, les 8 jours suivants, période pendant laquelle correspond l'hyperthermie. Par la suite, le pouls varie peu et avoisine 80 pulsations minute.

S. N. V. : Les vomissements apparaissent les tout premiers jours, lors de la prise de boisson, puis disparaissent totalement.

S. M. : Raideur de la nuque, signe de Kernig, diminue progressivement.

S. N. : Le signe de Brudzinski est aboli dans les premiers jours. Les réflexes n'ont subi aucune modification.

Evolution biologique :

Examen chimique : L'albumine retrouve son taux normal entre le 17e et le 21e jour.

Examen cytologique : Le nombre des cellules, de 130 à la ponction exploratrice, atteint un taux de 6, puis de 4 au bout du 17e et du 21e jour, respectivement.

Hématies - Bilirubines : Diminution des globules rouges de 100 000 à 20 le 17e jour. Le taux de bilirubine atteint 2 mgr le 9e jour jusqu'au 13e, pour disparaître le 17e.

Conclusion :

Cliniquement, la disparition des signes fonctionnels est beaucoup plus tardive et l'on note même une réapparition de ceux-ci en fin d'évolution.

Le maximum de température correspond au maximum de bilirubine, comme nous l'avons constaté pour les hémorragies méningées en général.

Hémorragie méningée spontanée : Monsieur H... Jean-Marie, 68 ans.

Antécédents : Intervention chirurgicale pour ulcère d'estomac. Hypertendu et cardiaque.

Bilan initial :

Le 7/3/1964, le malade présente en fin d'après-midi :

- S. F. : Violentes douleurs dans les bras — rachialgies. Puis coma suivi d'obnubilation et présence de nausées.

— S. N. : On ne peut mettre en évidence de déficit moteur.

Le 8/3/1964, le sujet retrouve toute sa conscience.

Mais l'examen met en évidence une raideur de la nuque très marquée.

Le sujet est traité par son médecin le 9 et le 10/3/1964 et ce dernier mentionne une amélioration de l'obnubilitation mais précise que les céphalées et les rachialgies sont très intenses. D'autre part, on note la présence d'une raideur de la nuque, d'un signe de Brudzinski et de Kernig. Devant ce tableau, le sujet est hospitalisé.

Evolution :

Les signes fonctionnels, méningés, neuro-végétatifs et neurologiques persistent et s'accentuent certains jours. (En particulier le 15/3/1964 et le 18/3/1964). On ne note qu'une nette amélioration en fin de séjour hospitalier.

Evolution biologique :

Examen chimique : L'albumine atteint un taux maximum de 1 gr à la deuxième ponction lombaire, c'est-à-dire le 10e jour de sa maladie et il faut attendre le 29e jour pour avoir un chiffre de 0,40.

Examen cytologique : La cytologie atteint 210 éléments et varie entre 10 et 4, du 24e jour au 29e.

Hématies - Bilirubine : Le taux des hématies atteint 340 000 et va décroissant pour atteindre 20 et 5 éléments le 24e et le 29e jour respectivement.

La bilirubine est de 2,5 mgr ‰ le 14e jour pour devenir indosable le 24e.

Conclusion :

Le maximum des signes cliniques correspond au maximum du nombre des hématies et, par suite, au taux de bilirubine.

L'évolution de la maladie est particulièrement longue et pénible. L'intensité des signes physiques et fonctionnels est à souligner.

La température se maintient au voisinage de 38° durant les 16 premiers jours et correspond au taux maximum de bilirubine (2 - 1 - 2,5 -1 gr ‰), le pouls se maintient entre 80 et 100 durant les quinze premiers jours puis se régularise par la suite.

Tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, l'évolution vers la guérison apparaît comme très longue, c'est-à-dire trois à quatre fois plus que dans les cas traités par la corticothérapie.

D) HEMORRAGIES MENINGÉES ET ETATS DE CONSCIENCE

Nous isolons ce chapitre parce qu'il permet de décrire des hémorragies méningées particulièrement intéressantes quant à l'évolution des états de conscience. D'autre part, on a été conduit à constater l'influence bénéfique de la thérapeutique à l'Hexadécadrol sur les troubles profonds.

Pour 32 observations, on note 12 observations pour lesquelles l'état de conscience est perturbé.

Parmi ces 12 observations, les modifications sont rencontrées surtout lorsqu'il s'agit d'hémorragies méningées traumatiques. (9 cas sur 12).

Les signes observés peuvent être classés de la façon suivante :

1° Au début de la maladie :

Agitation psycho-motrice : 6 cas.

Coma profond : 6 cas.

2° En cours d'évolution :

Coma puis reprise de connaissance sans trouble transitionnel : 2 cas.

Coma suivi d'agitation confusionnelle : 4 cas.

Il paraît intéressant de noter que ces états d'agitation présents d'emblée ou secondaires au coma sont fréquents ou constatables dans la majorité des observations.

CAS DONT L'EVOLUTION JOURNALIERE A ETE MINUTIEUSEMENT CONSIGNÉE SUR NOS FICHES D'OBSERVATION

Nous rapporterons pour illustrer ces conclusions, les observations suivantes :

Monsieur A..., âgé de 19 ans fracture pariétale gauche par chute de vélomoteur.

Après un intervalle libre de 24 heures, des céphalées progressives s'installent, s'accompagnant d'un état confusionnel aigu, avec agitation psycho-motrice intense.

A l'admission dans le service, ce jeune sujet veut s'évader, en sautant par la fenêtre, il vocifère et parle de se supprimer.

L'hyperthermie, les signes méningés, sans manifestation neurologique focale indiquent une vérification du liquide céphalo-rachidien qui donne les résultats suivants : le 9 juin 1959, aspect du liquide louche, jaunâtre, albumine 0,50 gr ; aspect cytologique : numération impossible, en raison du très grand nombre des éléments. Formule sur un fond abondant d'hématies, présence de pyocytes dans un réseau fibrineux très dense.

On profite de ce prélèvement pour pratiquer la corticothérapie.

Le lysis thermique est obtenu en 8 heures, en même temps que cède la phase d'agitation pour laisser place au sommeil normal.

A la seconde injection, la reprise de la conscience se fait définitivement, les céphalées sont réduites et disparaissent au bout de la 4e injection.

Elle ramène la formule liquidienne à la normale.

Monsieur M..., 19 ans, malade qui rentre dans le service 3 jours après son accident survenu le 6, à 3 heures – fracture temporo-pariétale droite.

Malade conscient mais très agité, gardant tous ses réflexes, auxquels s'ajoute un syndrome neuro-végétatif grave.

Se plaint de très violents maux de tête.

Insiste pour que l'on reste près de lui.

Déclare qu'une fois guéri, il demeurera à l'Hôpital pour travailler en collaboration avec le personnel parce qu'il est très aimable.

Demande en mariage chaque membre du personnel.

Réclame souvent une personne : Janine.

Ce jour, est pratiqué un électro-encéphalogramme et un teste de Weschler dont nous reproduisons, ci-dessous, les résultats :

1° Informations :

a) Quelles sont les couleurs du drapeau français ?

Réponse instantanée : bleu, blanc, rouge.

b) Quel est le jour de la fête du travail ?

5 à 6 secondes après : la fête du travail... Je ne sais pas ce que c'est, j'ai mal à la tête... Ah oui ; le 15 juillet.

c) Combien y a-t-il de livres dans un kilo ?

Réponse, 6 à 8 secondes après : 4.

2° Chiffres :

a) Trois chiffres à répéter : 5 - 8 - 2.

Réponse rapide : 2 - 8 - 5.

6 - 9 - 4.

4 à 5 secondes après : 8 - 4 - 2.

b) Chiffres à répéter à l'envers : 6 - 2 - 9.

Réponse instantanée : 9 - 2 - 6.

3° Vocabulaire :

a) Qu'est-ce qu'un mur ?

Le malade se plaint, refuse de répondre, puis, au bout de 10 à 15 secondes : une cloison de pierres.

b) Que veut dire vacances ?

Plainte, refus de répondre, puis : Je ne sais pas.

4° **Assemblage d'objets :**

a) Mannequin.

A compris tout de suite ce que cela représentait.

Il a cherché la tête, puis les jambes et les bras, mais les a mal ajustés, a mis le bras gauche à droite.

Vendredi 10

Ne se souvient toujours pas de son accident - céphalées toujours très violentes.

Ponction lombaire.

Injection intra-rachidienne d'Hexadécadrol.

Même état de conscience.

Dans la soirée, les céphalées sont nettement violentes.

Samedi 11

Malade beaucoup plus calme.

Les céphalées ont partiellement diminué, légère douleur frontale gauche.

Même comportement envers le personnel.

Parle d'une jeune fille dont il a oublié le nom et l'adresse.

Ne se souvient pas de son accident.

Dimanche 12

Malade plus conscient mais suit plus ses idées que l'enchaînement des questions qui lui sont posées.

Ne se souvient plus d'avoir eu un électro-encéphalogramme ni d'avoir répondu aux questions du test de Weschler.

Nouvel E. E.G.

Nouveau test.

a) Information :

Est capable de répondre aux 4 questions posées la première fois à l'exception de la dernière. Mais sait que Londres est en Angleterre.

b) Chiffres :

Répète correctement 3 (confer au paragraphe précédent). Ne se souvient pas d'une série de 4.

Mêmes constatations pour une série inversée.

c) Vocabulaire :

Incapacité à définir un mot. Semble intimidé.

d) Assemblage :

— Ne se souvient pas du mannequin. Mais le reconstitue cependant, rapidement sans erreur.

— D'une face : refaite moins rapidement, 2' 20", mais sans erreur.

Ce jour : P. L. + Hexadécadrol.

Lundi 13

Céphalées disparues.

Le malade se souvient d'avoir eu un E. E. G. ainsi que de quelques questions du test.

Ne se souvient toujours pas de son accident ni de ce qu'il a fait auparavant.

Mercredi 15

Le malade se sent très bien. Même état de conscience. Nouvelle ponction lombaire + Hexadécadrol.

Vendredi 17

Le malade se souvient de ce qu'il a fait antérieurement à son accident, mais ne se souvient pas d'un de ses amis dont lui parle sa sœur. Se souvient toujours d'un E.E.G. et des questions du test.

Dimanche 19

Commence à se souvenir de ses amis.

Lundi 20

Nouvel E. E. G.

Jeudi 23

Une ponction lombaire de contrôle montre une normalisation absolue des constantes du liquide céphalo-rachidien.

Cliniquement, l'évolution est très favorable et la guérison apparaît totale.

Un nouveau test pratiqué le dimanche permet de constater que celui du 12 correspondait aux capacités mentales du malade, à savoir :

1° A son actif : adresse manuelle - esprit d'observation.

2° Par contre, on note : une mémoire médiocre et une impossibilité à définir le vocabulaire qui lui est proposé.

Monsieur T..., 58 ans — Hémorragie méningée traumatique.

Antécédents : hypertendu.

Bilan initial

Installation d'un coma dans la nuit du samedi 14/9/1963, après, semble-t-il, quelques excès alimentaires.

Vomissements.

Troubles respiratoires : encombrement bronchique.

T° 38° - bradycardie.

La première ponction lombaire effectuée le 15/9/63, permet de porter le diagnostic d'hémorragie méningée.

Evolution

Pratique des injections de Corticoïdes chaque 24 h, pour les deux premiers jours, puis toutes les 48 heures, pour les suivantes ; on constate l'évolution suivante :

S. G. : A partir du 3e jour, c'est-à-dire à la deuxième injection, on constate un lysis thermique progressif. Les pulsations varient entre 55 et 65, les 5 premiers jours, puis se normalisent, à partir du 6e et cela progressivement.

Vomissements : Les vomissements cessent à partir de la première injection.

Les troubles respiratoires cessent d'emblée, à la première injection.

Coma : Au cours de la deuxième journée, il y a un rétablissement de sa conscience, c'est-à-dire, après la première injection.

Evolution biologique

Examen chimique : L'albumine passe de 5 gr à 1 gr après la première injection de Corticoïdes, puis diminue progressivement, pour atteindre au dernier contrôle 0,30 gr.

Le taux du glucose et des chlorures ne subissent aucune modification tout au long des 7 injections.

Examen cytologique : Diminution de la moitié environ du nombre des cellules à la deuxième injection. Le chiffre est de 150 à la première, et atteint 60 au deuxième échantillon.

Par la suite, on constate une baisse progressive pour atteindre le nombre de 3 cellules, à la dernière injection.

La formule cytologique est à maximum à polynucléaires (90 %) au début puis s'inverse à la troisième injection (4e jour) dans le sens d'une lymphocytose.

Hématies - Bilirubine : De 2 000 000 à la première ponction lombaire, le taux des hématies est de 100 000 à la deuxième injection, puis diminue très rapidement. La Bilirubine atteint un taux de 2 mgr au maximum pour n'être plus dosable. A la troisième injection : présence de traces.

Conclusion

L'action de la corticothérapie apparaît comme particulièrement efficace sur les troubles de la conscience.

On note une normalisation de la formule du liquide céphalo-rachidien, après la 4e injection, une chute brutale de l'albuminorrachie, du nombre des cellules et des hématies.

Conclusion électro-encéphalographique — E. E.G. du 16/9/1963 : Signes de souffrance cérébrale se traduisant par un rythme Delta généralisé, constant.

8/10/1963 : Traînées d'ondes lentes d'un voltage inférieur à celles des tracés précédents.

8/11/1963 : Alphatisation du tracé qui, par la disparition de la dysrythmie lente, précédemment signalée, prend un aspect normal.

L'évolution électrique favorable est donc superposable avec l'évolution clinique.

Monsieur L..., 44 ans - Hémorragie méningée traumatique.

Antécédents : éthylique.

Bilan initial

Après une chute en état d'ivresse, le sujet se présente comme étant confus. L'examen renouvelé le 4e jour de son traitement, pour pré-délirium, met en évidence :

S. G. : T° 38,6 - Pouls 64.
Nausées, vomissements.

S. F. : Céphalées.

S. N. : Raideur de la nuque.
Signe de Lasègue présent.

La P. L. effectuée le 4e jour de son hospitalisation, c'est-à-dire le 5e jour, par rapport au début de sa maladie, fait le diagnostic d'hémorragie méningée.

Evolution

On pratique des injections de Soludécadron toutes les 48 heures.

S .G. : Chute de la température de 38° 6 à 37° 5, après la première injection. Puis avoisine successivement 37 - 37° 5, enfin se stabilise.

S. N. : Les vomissements s'amendent à la première injection.

S. F. : Les céphalées ont diminué d'importance à la 1re injection, puis disparaissent après la 2e injection.

S. N. : Signe de Lasègue présent à la 2e injection. Disparition complète à la 3e injection.

La somnolence disparaît comme précédemment, à la 3e injection.

Evolution biologique du L. C. R. sous Hexadécadrol

Examen chimique. — L'albuminorrachie passe de 0,90 gr à 0,35 gr à la 3e injection.

Examen cytologique. — Le taux des éléments est redevenu pratiquement normal, à la troisième injection : de 107 à 12.

La formule est à maximum de polynucléaires, à la première ponction lombaire, puis s'inverse et se normalise, à la dernière.

Hématies - Bilirubine. — On constate une diminution du nombre des hématies : de 40 000 à 7 000. Le taux de bilirubine, de 4,5 mgr ‰, atteint 0,2 à la dernière analyse.

Conclusion

L'action des corticoïdes semble agir rapidement sur l'ensemble des signes cliniques et en particulier sur l'état confusionnel.

Ici, encore, le taux de l'albuminorrachie décroît progressivement. Les éléments cellulaires subissent une rapide nomalisation quant aux nombres et à la formule.

Il faut noter, aussi, une chute rapide des hématies.

Monsieur A... José-Luis — Hémorragie méningée traumatique – Chute de char sur chaussée cimentée, qui s'accompagne d'une otorragie droite et fracture de la base du crâne.

Bilan initial

S.G. : T° 37°. Pouls 100.

S. F. : Cris ; agitation importante ; céphalées importantes. Coma. Contracture irréductible ; attitude en chien de fusil.

Une P. L. pratiquée ramène un liquide sanglant en jet.

Evolution

On pratique la première ponction lombaire, avec Corticoïdes, 48 heures après son entrée dans le service.

S. G. : T° voisine de 37°. Pouls : on constate un léger ralentissement, après la première injection et un retour à la normale, à la deuxième.

S. F. : Les céphalées sont très importantes, à la première injection ; diminution et normalisation par la suite et disparition à la deuxième injection.

Coma : Après la première injection, le sujet sort du coma et la contracture s'estompe.

Evolution biologique

Examen chimique : L'albuminorrachie, de 0,60 gr, atteint 0,50 gr après la première injection. Le taux est de 0,25 gr à la troisième.

Examen cytologique : Après la première injection, disparition presque absolue des éléments cellulaires : 160 à 4.

Inversion progressive et normalisation de la formule à la deuxième injection.

Hématies - Bilirubine : Chute brutale des hématies : 10 800 à 800 après la première injection. Disparition pratiquement absolue de ces dernières à la deuxième.

Bilirubine : L'examen note seulement la présence de traces.

Conclusion

Remarquable action du traitement sur le pouls, les céphalées, le coma, puisque ces signes ne réapparaissent plus en cours d'évolution.

On peut faire la même remarque en ce qui concerne le syndrome biologique.

E. E.G.

21/2/1963 : A l'admission du malade, rythme Delta très important, envahissant les deux champs corticaux.

26/2/1963 : Persistance du rythme Delta, précédemment signalé.

6/3/1963 : Avant la sortie de l'enfant, l'E.E.G. s'avère pratiquement normal, compte tenu de l'âge de ce dernier.

Les constatations qui découlent des observations précitées, nous permettent d'exprimer le fait suivant : la corticothérapie semble trouver une indication supplémentaire parce qu'elle permet d'obtenir la sédation des phénomènes d'agitation toujours dangereuse pour le malade, en raison même de la lésion initiale.

CHAPITRE IV

Etude Electro-Encephalographique

La codification des altérations électro-encéphalographiques dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes a été établie par Gastaut (1). « Les conclusions de nos investigations sont pratiquement constantes dans les jours qui suivent une hémorragie sous-arachnoïdienne banale du type dit « médical ». Elles sont discrètes et revêtent presque exclusivement le type des anomalies « transmises » encore dites « à distance », soit desynchronisation, soit beaucoup plus fréquemment synchronisation lente (rythme sub-alpha à 8 cycles seconde dans les régions postérieures, rythme theta à 4/7 cycles seconde dans les régions moyennes, rythme delta à 1/3 cycles seconde dans les régions antérieures. Comme il est actuellement admis que pareilles anomalies reconnaissent pour origine une perturbation des structures sous-corticales chargées de régler l'électrogénèse du cortex, on peut supposer ainsi que le faisaient déjà Greenstem et Strauss, un mode d'action sous-cortical, et non pas cortical, du sang épanché dans les espaces sous-arachnoïdiens. »

Nous avons pu procéder à une étude systématique de l'E. E.G. chez 12 sujets et nous sommes parvenus à la classification de base suivante :

(1) L'E.E.G. dans la pathologie vasculaire du cerveau (Rohmer - Gastaut - Delh) — Revue Neurologique — Tome 87 n° 2 — 1959 — p. 114 - 118.

E. E.G. sans anomalies majeures initiales 5

E. E. G. initialement très perturbé, se normalisant au 10e jour de la corticothérapie 5

E.E.G. initialement très perturbé, se normalisant au 2e mois après corticothérapie 1

E. E. G. conservant des altérations focales persistantes 4

Notre statistique établit des résultats concordants de ceux exprimés par Gastaut, à savoir : la persistance des altérations focales initiales.

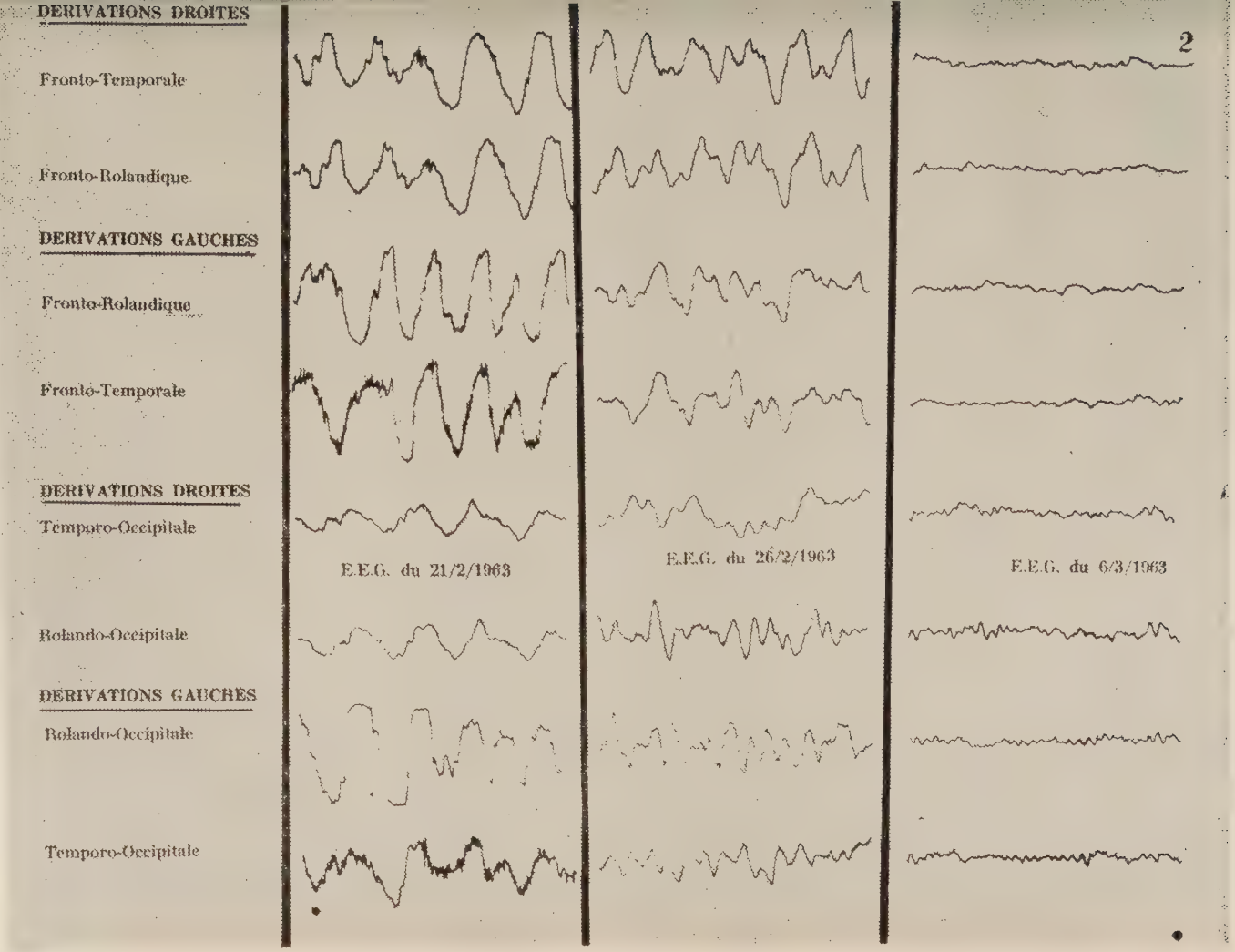
Par contre, d'après cet auteur, « les anomalies bisynchrones qui répondent aux hémorragies méningées « médicales » évoluent de façon bien précise — le rythme delta s'observe durant la première semaine, le rythme theta durant le premier mois, le rythme sub-alpha après le troisième mois ».

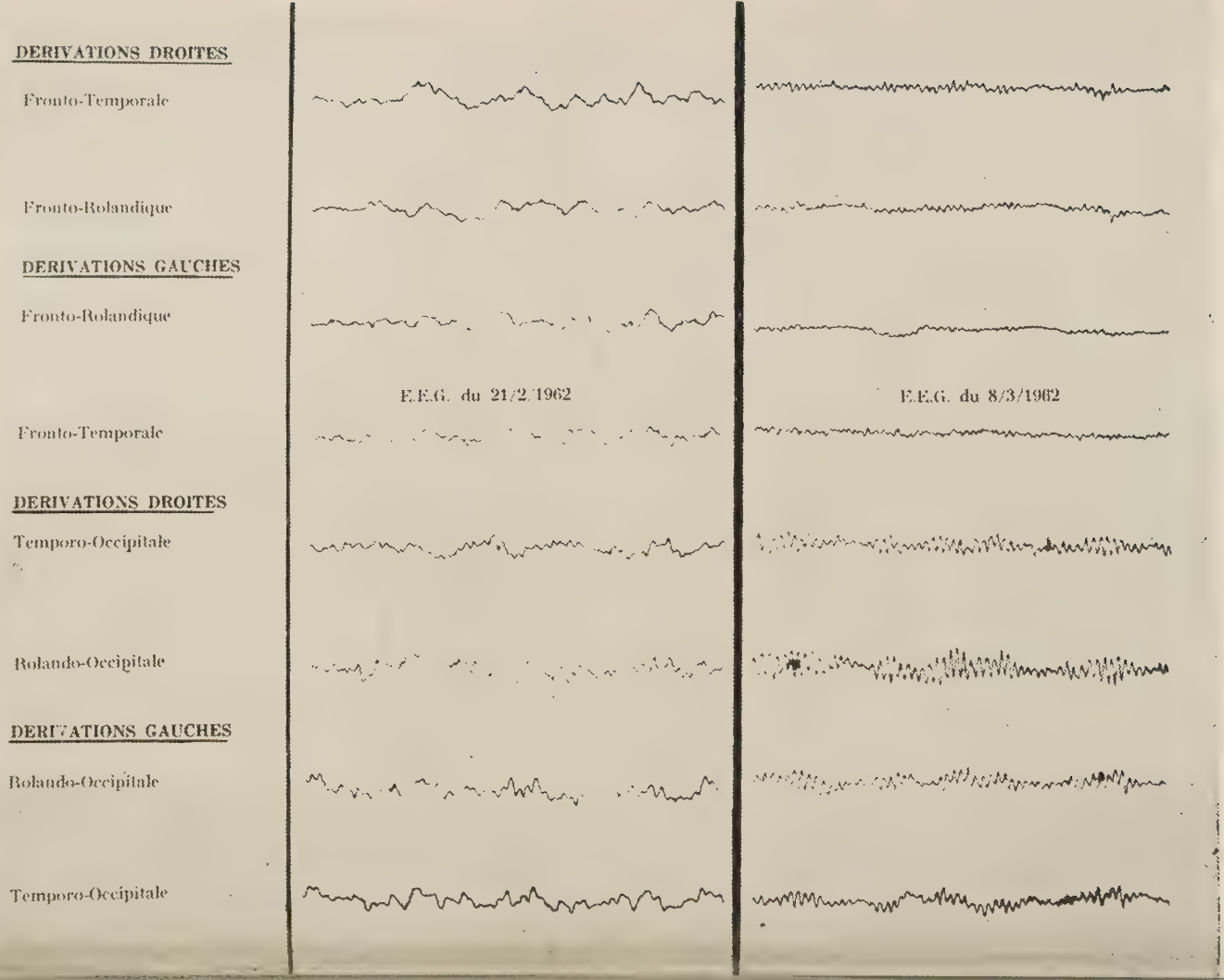
En confrontation avec les données classiques temporelles de l'évolution de l'E. E. G. dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes ainsi établies, nous citerons deux tracés caractéristiques, enregistrés sous l'influence de la corticothérapie intra-rachidienne à l'Hexadécadrol.

1° Observation Alv., 9 ans - fracture de la base du crâne par chute d'un char sur une aire cimentée.

21/2/1963. — Existence d'un rythme delta bilatéral, synchrone, symétrique. Cliniquement, syndrome méningé intense. Subcoma avec agitation.

26/2/1963. — Modification sensible de l'E. E. G. par apparition d'un rythme theta parfois sub-delta bilatéral, après la 3e injection intra-rachidienne d'Hexadécadrol.


DERIVATIONS DROITES
Fronto-Temporale
Fronto-Rolandique
DERIVATIONS GAUCHES
Fronto-Rolandique
Fronto-Temporale
DERIVATIONS DROITES
Temporo-Occipitale
Rolando-Occipitale
DERIVATIONS GAUCHES
Rolando-Occipitale
Temporo-Occipitale
E.E.G. du 21/2/1963
E.E.G. du 26/2/1963
E.E.G. du 6/3/1963


DERIVATIONS DROITES
Fronto-Temporale
Fronto-Rolandique
DERIVATIONS GAUCHES
Fronto-Rolandique
E.E.G. du 21/2/1962
E.E.G. du 8/3/1962
Fronto-Temporale
DERIVATIONS DROITES
Temporo-Occipitale
Rolando-Occipitale
DERIVATIONS GAUCHES
Rolando-Occipitale
Temporo-Occipitale

Sujet conscient. Disparition du syndrome méningé.

6/3/1963. — Réapparition du rythme alpha.

Nous retiendrons de cette évolution une accélération très nette de la normalisation du tracé (13 jours), avec une durée de 5 jours au lieu de 8 pour la phase delta, et de 8 jours au lieu de 30 pour la phase theta.

2° Observation Bar..., 31 ans - fracture de la base avec hémorragie sous-arachnoïdienne.

21/2/1962. — Rythme theta sub-delta intéressant bilatéralement les régions antérieures du cortex, rythme theta dans les dérivations postérieures.

8/3/1962. — Réapparition d'un rythme alpha, quinze jours après, sous l'influence de 4 injections d'Hexadécadrol.

Nous pouvons donc conclure de cette étude que, sous l'influence du corticoïde, la perturbation de l'électrogénèse évolue vers la normalisation dans un délai très écourté, sauf dans les formes avec altérations focales initiales qui demeurent dans la norme classique.

CHAPITRE V

Evolution - Pronostic

On peut caractériser l'évolution et le pronostic des hémorragies méningées en disant qu'ils sont essentiellement variables. On sait combien est délicate une étude générale en ce qui concerne l'évolution et le pronostic alors qu'il s'agit en réalité de cas d'espèce. Il est classique de constater qu'il existe des formes, telle la forme comateuse qui évolue rapidement, tandis que d'autres, telles les formes frustes, guérissent avec rapidité.

Après lecture de nombreux chapitres ayant trait à l'évolution et au pronostic des hémorragies méningées en général, il semble possible de décrire une évolution schématique de cette affection ; s'il fallait une fois encore en rapporter les termes, nous établirions ce tableau de la manière suivante :

— Coma et obnubilation de la forme commune s'estompent progressivement, puis la période d'état est émaillée, soit d'une reprise du coma ou de l'obnubilation, soit, après cessation de ces derniers, de troubles neurologiques et psychiques variables quant à leur expression et leur manifestation.

— Les signes généraux disparaissent le plus souvent les premiers, alors que les signes neurologiques et psychiques s'atténuent avec lenteur.

— Mais il est aussi rarement constaté qu'en fin d'affection, le malade ait récupéré son état antérieur, surtout dans le cas où il a présenté des troubles mentaux. Nous trouverons le plus souvent quelques discrètes séquelles : tantôt, troubles légers de la mémoire consistant en une gêne de fixation du souvenir, tantôt une raideur des membres ou du rachis, parfois une surréflectivité tendineuse.

Or, en ce qui nous concerne, les cas à évolution mortelle ayant été écartés du lot des observations proposées pour notre étude, il semblerait que l'on ne puisse retenir en totalité les caractères de cette évolution. Depuis 1959, date de l'institution de cette corticothérapie, jusqu'à ce jour, on n'a pas eu connaissance dans le service de nouvelles consultations pour des troubles résiduels post-affection.

Il apparaîtrait donc que la corticothérapie, par ses différentes actions, serait capable d'entraîner un grand confort en cours d'évolution mais serait aussi susceptible de diminuer le contingent séquellaire. On est conduit à se demander si cette corticothérapie, « morphine de l'hémorragie méningée », ne permettrait pas une restitution ad integrum des lésions causées par la méningite aseptique.

Mais nous savons aussi que l'angiographie reste l'examen indispensable pour infirmer ou confirmer une malformation (Géraud, dans son étude sur les hémorragies méningées de l'adulte, congrès des Médecins aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française — 50e session, Luxembourg, 21-27 juillet 1952) et situer ainsi le pronostic lointain ; malgré ce principe indiscutable que nous avons essayé d'appliquer systématiquement, un grand nombre de patients n'ont pas exprimé le désir de se soumettre à ce nouvel examen.

Enfin, tout au long de notre travail de recherche, nous avons noté les pourcentages des guérisons absolues sans séquelle et les taux de mortalité, donnés par les différents auteurs et dont nous reproduisons la liste.

	Mortalité	Guérison
Erik-Ask-Upmark et Inguar	27,53 %	72,47 %
Dandy	50,87 %	49,13 %
Magee	34,66 %	65,34 %
Wolff-Goodell	10,85 %	89,15 %
Hamby	34,30 %	65,70 %
Richardson et Aylan	51,69 %	48,31 %
Ehrenber	35 %	65 %
Dazz (corticothérapie par voie générale)	34,90 %	65,10 %

Etude comparative des résultats statistiques moyens

	Mortalité	Guérison
Auteurs anglo-saxons	33,50 %	66,50 %
Auteurs italiens	34,90 %	65,10 %
Résultats par la corticothérapie I. R. (Hexadécadrol)	18,75 %	81,25 %

Depuis 1959, tous les malades se présentant dans le service ont été traités sans apporter un facteur discriminatif dans le type clinique. Six cas se sont soldés par une issue fatale sur un ensemble de 32 observations mises à notre disposition (se décomposant comme suit : 5 hémorragies cérébro-méningées, 14 hémorragies méningées et 13 hémorragies méningées traumatiques). Ainsi, le taux de guérison s'établirait à 81,25 % et, par suite, celui de la mortalité s'élèverait à 18,75 % — valeurs moyennes que nous avons consignées dans le tableau ci-dessus.

Il résulterait donc de cette étude comparative que le taux de guérison s'avèrerait supérieur à ceux des Anglo-Saxons et des Italiens utilisant cependant les corticoïdes par voie générale.

CHAPITRE VI

Discussion

Les ouvrages et publications consultés dans notre bibliographie ne nous ont pas permis de découvrir des travaux traitant particulièrement en « détail » de la corticothérapie intra-rachidienne des hémorragies méningées de « l'adulte ».

Si, au cours de notre recherche, un texte concernant ce sujet, nous a échappé, nous signalons d'emblée que cet oubli est évidemment involontaire. Afin que cette lacune ne puisse être relevée, nous avons scrupuleusement pris soin de l'étude de la bibliographie en toute langue.

Néanmoins, le bilan de ce travail de recherche nous permet, semble-t-il, de faire le point sur cette nouvelle thérapeutique et apporte, d'une part, des éléments positifs de grande valeur en faveur de la corticothérapie, et, d'autre part, paraît confirmer le sens et le but de cette thérapeutique instituée à toutes les hémorragies méningées depuis 1959 et mises à notre disposition pour l'étude de ce problème.

I. — Travaux Italiens.

Les auteurs italiens A. Dazz et G. Bigolin, dans la Riforma Medica, font un apport nouveau intéressant, en

tirant des conclusions de la corticothérapie par voie générale qu'ils ont codifié ainsi :

— Doses quotidiennes initiales : 20 à 30 mgr de Prednisone et des doses d'entretien de 10 à 15 mgr associées à l'administration périodique d'A.C.T.H.

Ils justifient cette thérapeutique pour les raisons suivantes :

Action anti-inflammatoire, anti-anaphylactique, anti-allergique, anti-thermique, anti-hémorragique, anti-toxique et anti-fibrinoblastique du produit. L'action périphérique sur les tissus ou sur les structures nerveuses vouée à réagir au stimulus hémorragique consisterait, en fait, à obtenir des effets thérapeutiques se traduisant par une réduction de l'œdème cérébral, une atténuation des symptômes généraux du stress, une réduction de l'hyperthermie et une action favorisant l'hémocoagulation et la normalisation de la perméabilité vasculaire, une action antitoxique par un mécanisme de réduction des phénomènes nécrotiques et donc de libération des substances endogènes dans les foyers hémorragiques.

L'emploi de cortisonique dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne leur apparaît indiqué et justifié puisqu'il réduit indiscutablement la réaction tissulaire que présentent les secteurs nerveux devant le stimulus hémorragique et atténue, en outre, les conséquences du stress en normalisant la perméabilité capillaire et en augmentant l'hémocoagulation.

Enfin, parce que cette thérapeutique a fourni des résultats favorables dans 65,1 % des cas, pourcentage élevé si l'on considère ceux rapportés dans la littérature.

II. — Travaux Français

Dans un deuxième temps, nous nous attarderons plus longuement à l'étude de la thèse de Satge, Paris — Essai de traitement des états de détresse du nouveau-né et du prématuré par l'injection intra-rachidienne d'acétate de delta-hydrocortisone — sujet qui a été inspiré par le Docteur Rovinski, Nice.

Ce sujet a retenu notre attention parce que ce travail paraît faire le point sur le problème de la corticothérapie intra-rachidienne et parce qu'il contient aussi un chapitre d'étude pharmacodynamique des corticoïdes injectés par voie intra-rachidienne et, enfin, une étude de l'action du produit dans les hémorragies méningées.

Nous en rapporterons les idées princeps.

1° Tolérance et inocuité

On est en droit de constater que la corticothérapie à visée purement anti-inflammatoire locale agissant au niveau des différentes séreuses : synoviales, plèvres, péricarde, a été étendue et tentée dans la plupart des réactions inflammatoires localisées au névraxe, aux racines rachidiennes, et surtout à leurs enveloppes méningées, avec des succès extrêmement intéressants et encourageants dans plusieurs types d'affections, notamment dans les méningites bactériennes qui voient s'accélérer leur guérison biologique et diminuer les risques d'un processus de fibrose.

Ce très large usage permet de réaffirmer aujourd'hui, les conclusions de Luccherini exprimées en 1954 :

— Au point de vue clinique, absence de réactions secondaires.

— Au point de vue biologique, le risque infectieux est prévenu par l'asepsie habituelle. Les variations physico-chimiques et cytologiques dans le sens d'une altération ou d'une aggravation des altérations antérieures du liquide céphalo-rachidien sont très rares — et lorsqu'elles sont rencontrées, elles sont discrètes et fugaces.

2° Etude pharmaco-dynamique : sort de l'Hydrocortisone injectée par voie intra-rachidienne

Celui-ci a été précisé par deux auteurs danois, E. Skinnhoj et O. Buus. Une étude préliminaire a d'abord confirmé la faible perméabilité aux corticoïdes de la barrière méningée : on retrouve dans le liquide céphalo-rachidien le 1/4 environ de la concentration sanguine, chiffre insuffisant pour obtenir une action pharmacodynamique locale.

Les variations de la teneur en hydrocortisone du liquide céphalo-rachidien après injection intra-rachidienne de 100 mgr d'acétate d'hydrocortisone, montrent que la diffusion rapide et que la concentration obtenue au bout d'une heure correspond à un état d'équilibre. Ce taux se maintient jusque vers le 7e jour. Après cette date, la baisse est lente mais une concentration importante existe encore au 13e jour. Ce n'est qu'au 14e jour que le taux descend au-dessous d'une valeur que l'on peut estimer active in situ. Parallèlement, a été noté l'absence d'augmentation de l'élimination des 17 hydro et 17 cétostéroïdes, confirmant le fait que la drogue reste cantonnée à l'intérieur de la barrière méningée.

Il ressort de cette expérimentation que le taux et la durée prolongée du contact de la drogue avec le névraxe et ses méninges ne sont nullement comparables lorsque l'on accomplit la même thérapeutique par voie générale,

3° Action anti-inflammatoire des corticoïdes dans les hémorragies méningées

Satge rapporte ici les conclusions de la première partie de la thèse de Sportiche (Toulouse, 1960) qui dit ceci :

« ... Influence spectaculaire sur la symptomatologie et l'évolution physique de l'affection. Les constantes physiques et biologiques sont restituées ad integrum. »

Tassowatz, en 1930, attribuait un rôle à cette véritable méningite aseptique « consécutive à l'épanchement sanguin et l'évolution d'une H. M. vers un blocage où une hydrocéphalie reste classique ».

Ce qui semble justifier, une fois encore, l'utilité de cette corticothérapie.

4° Hydrocortisone et perméabilité capillaire

Ce chapitre, écrit par Satge, nous permet de reconnaître à cette drogue un rôle qui nous paraît intéressant de souligner. Des travaux expérimentaux d'Halpern, de J. Kramar et de M^me^ Simay, sur des rats surrénalectomisés, puis qui subissent des injections de corticoïdes, il retient un des fondements expérimentaux de l'action des corticoïdes et des dérivés qui est le suivant :

— Les corticoïdes diminueraient la perméabilité capillaire.

Mais le mécanisme de ce phénomène n'est pas encore totalement élucidé.

5° Action directe sur les cellules des centres nerveux

Faisant des emprunts à la thèse de H. Ponsot (Nancy 1960), Satge rapporte que parallèlement à l'action vascu-

lotrope, les dérivés cortisoniques agiraient peut-être directement sur les cellules des centre nerveux.

En effet, après un laps de temps assez court après l'injection intra-rachidienne de corticoïdes chez le cobaye, Ponsot retrouve sur les coupes histologiques de la région hypothalamo-hypophysaire, des images caractéristiques d'une activité neuro-secrétoire. Il est donc intéressant de savoir que l'activité de certaines cellules nobles du système nerveux central ait pu être modifiée par l'injection de la drogue.

Enfin, l'hypothèse suivante est émise : action sur les récepteurs chémo-sensibles épendymaires et sous-épendymaires. A l'appui de cette hypothèse, Collin, en 1951, démontra que les messages recueillis par ces neurocytes sensibles aux agents hormonaux contenus dans le liquide céphalo-rachidien, peuvent être transmis à distance au niveau de nombreux organes effecteurs, par la voie végétative longitudinale paraépendymaire amyélinique. Voie qui s'articule avec les neurones des ganglions sympathyques périphériques, d'où partent les fibres innervant divers effecteurs viscéraux. Si nous sommes ici dans le domaine de l'hypothèse, celle-ci expliquerait mieux peut-être, pour un certain nombre d'observations que nous avons consultées dans le service, la disparition des troubles neuro-végétatifs et la restitution à la normale de certains états de conscience.

— Tolérance et inocuité de la corticothérapie intra-rachidienne, concentration élevée et durable de la drogue, constituent les premières conclusions de cette étude mais paraissent être aussi les critères indispensables pour une bonne thérapeutique.

— Influence spectaculaire sur les signes cliniques et biologiques dans les hémorragies méningées, modifi-

cation de la perméabilité capillaire dans le sens d'une diminution, voire enfin une possible action sur le métabolisme des cellules nerveuses, semblent constituer une deuxième partie de conclusions importantes.

Ce sont ces mêmes sages critères qui nous avaient conduit à choisir cette thérapeutique et qui n'ont pas été démentis au cours du traitement de 32 observations (traitement établi depuis 1959), critères qui paraissent être confirmés dans toute leur valeur par le précédent exposé.

CHAPITRE VII

Conclusion

Au terme de cette étude, il nous paraît intéressant d'établir les conclusions suivantes :

1° La numération des hématies, tant au cours de la ponction initiale que des injections thérapeutiques ultérieures, d'Hexadécadrol, la mesure du taux de bilirubine, constituent un contrôle biologique indispensable de l'évolution des hémorragies méningées.

2° Nous avons pu confirmer cliniquement les travaux américains, en ce qui concerne la superposition de l'acmé des réactions cliniques avec l'apparition du taux maxima de la bilirubine au quatrième jour.

3° La pratique des injections d'Hexadécadrol ramène tout d'abord l'évolution du syndrome biologique, exprimant la méningite irritative, à une durée de cinq jours, alors que dans les cas non traités, les perturbations biologiques persistent en moyenne jusqu'au 25e jour.

L'amélioration des signes cliniques est exactement superposable à celle des signes biologiques avec néanmoins un décalage dans le temps au profit des perturbations biologiques pouvant se situer en moyenne à trois jours.

4° En se plaçant dans un esprit utilitaire, sur le plan thérapeutique, on peut considérer que la pratique des injections d'Hexadécadrol peut être codifiée de la façon suivante :

a) injection initiale au cours de la ponction confirmative ;
b) injections d'entretien au deuxième et au quatrième jour ; exceptionnellement au sixième jour.

5° Malgré les objections classiquement avancées : propriété irritative et risque d'infection, on constate qu'une asepsie rigoureuse suffit pour éliminer tout incident. Le nombre d'injections effectuées pour traiter les 32 hémorragies méningées du service, s'élèvent à près de deux cents sans que cette pratique ait été contrariée par un seul incident.

Bibliographie

(1) ALAJOUANINE Th. THURER et DURUPT L.
Liquide céphalo-rachidien hémorragique ; étude quantitative des éléments du sang — Rev. Neurol. Noc. Déc. 1964 - 78 - n° 11, 12, 617, 618.

(2) AMATUZIO, D.S., WEBER, L.J., and NESBITT, S. (1953) J. Lab. Clin. Med., 41, 615.

(3) ASK-UPMARK E. - INGVAR (D.).
A follow-up - examination of 133 cas of subarachnoïd hemorrhage. Acta. Med. Scand. vol., 138 fasc 1. 1950.

(4) BAGLEY Ch. J.R. M.D.
Functionnal and organic altérations following the intraduction of blood into the cerebrospinal fluid.
— Blodd in the cerebral fluid ; resultant fonctionnal and organic alteration in the central nervous system. A experimental data. Baltimore.
A research nervous discase — Proc. 1927 - 217 - 243 - 1919 — Bramwell bb.

(5) BARGUES Roger Samuel
Les hémorragies méningées sous-rachnoïdiennes spontanées de l'adulte. Thèse Bordeaux.

(6) BARROWS L.J. HUNTER ET BANKER B. Q.
Nature et signification clinique des pigments du liquide céphalo-rachidien. Brain 1955 — 78 n° 1, 59.80.

(7) BLANCHETIERE, A., and LEJONNE, P. (1909) Gaz Hôp., Paris, 82, 1303.

(8) CUMINGS, J.N. (1950) Brain, 73, 244.

(9) DAZZ A. et BIGOLING.
Considérations sur la thérapeutique cortisonique dans les hémorragies sub-arachnoïdiennes — Riforma Medica — 77 - 791 - 1963.

(10) DE CASTRO, U. (1931) Dtsch. Arch. klin. med., 170, 176,

(11) FIESSINGER
Les hémorragies sous-arachnoïdiennes pures.
Journal du Praticien — 18 avril 1931.

(12) FINAYSON A.I. and PENFIELD W.
Acute postoperatoire aseptic leptomeningitis ;
Arch. Psychiatric 46 - 250 - 276 (Aug. 1941).

(13) FROIN, G. (1903) Gaz. Hôp., Paris, 76, 1257.

(14) FISCHER F., RUPPRECHT A. et SCHERZER E.
Le liquide céphalo-rachidien sanguinolent et sa valeur diagnostique.
Wien Klin. Wschr — 22 août 1958 — 70 — nº 34 - 617 - 622.

(15) GERAUD.
Etude des Hémorragies méningées de l'Adulte.
Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française — 50e session — Luxembourg — 21-27 juillet 1952.

(16) GIANELLI A. et TORRIGIANI G.
Etude électro-encéphalographique de l'hémorragie sous-arachnoïdienne.
Rev. Neur. mai-juin - 1959 — 29 - 3 - 363 - 387.

(17) GREENFIELD, J.G., and CARMICHAEL, E.A. (1925) « The Cerebro-spinal Fluid and Clinical diagnosis », London.

(18) VON GUDEL, H., und JACOBI, I. (1926), Dtsch. Arch. klin. med., 153, 215.

(19) HALPERN - R.N. BIOZZI - BENACERPAFF - BRIOT.
« Rôle des surrénales dans la régulation de la perméabilité capillaire ».
Semaine des Hôpitaux — 25 avril 1954 — p. 1545.

(20) HARRLD - COOKSON M.D.
Spontaneous subarachnoïd hemorrage with report of eigt case.
M.S.C. M.R. C.R. assistant physium to the Cornelia and East Dorsel Hospital, Poole.

(21) HEILMAYER, l. (1932) « Spectrophotometry in Medicine ». London.

(22) HYDROCORTISONE et autres dérivés cortisoniques utilisés par voie intra-rachidienne.
Bulletin des mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris — 1959 — nº 22-23.

(23) IRA - JACKSON J.
Aseptic hemogenic meningitis — An experimental study of aseptic meningal reactions due to blood and its breackdown products.
M.D. — M.S.C., Montreal, Canada .

(24) KLEIN, M., and SZENTMIHALYI, S. (1932) Dtsch. Arch. klin. med., 173, 234.

(25) KRONHOLM V. - LINTRU J.
Modifications pigmentaires dans le L.C.R. en tant que contribution au diagnostic des hémorragies intra-crâniennes.
Danish Me Bull., mai 1961, 8, 47 - 49.

(26) LEMBERG, R. and LEGGE, J.W. (1949). Hematin Compounds and Bile Pigments. New York.

(27) LUCHERINI T.
Premières observations sur l'emploi de l'hydrocortisone par voie intra-rachidienne — Il policlino (Sezione prática) — Vol. 61 - n° 29 — 841 — 19 juillet 1954.

(28) MADONICK J. et SAVITSKY N.
Le sucre du L.C.R. au cours des hémorragies sous-arachnoïdiennes — J. Nerv — Ment — Dis — juil. 1948 — 108 - n° 1 - 45 - 53.

(29) MALLORY T.
Presentation of a case - Case records of the Massachussets. General Hospital - New England J. Mend. 218 - 529 - 531 - 1938.

(30) MANUEL Y., de ROUGEMONT J. et CREYSEL R.
Considérations sur la composition protidique des épanchements sous-duraux.
Neurochirurgie — octobre, décembre 1961, 7 n° 4, 314.

(31) MILIAN, G. and CHIRAY (1902) Bull. Soc. anat. Paris, 4,450.

(32) MILLAR J.H.D.
L'E.E.G. dans les cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne — Revue Neurologique — 87 n° 2 — 208.

(33) NONNE, M. (1910) Dtsch. Z. Nervenheilk., 40, 161.

(34) PONSOT H.
Contribution à l'étude du traitement des états prétoxiques du nourrisson par l'injection intra-rachidienne d'acétate de delta-hydrocortisone.
Thèse Nancy — 27 juin 1960.

(35) Premiers résultats sur l'emploi de l'hydrocortisone par voie intra-rachidienne.
Revue du Rhumatisme - Déc. 1954 - page 809.

(36) RISER M.
Hémorragies méningées. Traité Med. Masson — 1949 — T. XVI.

(37) ROBINSON, F.H., and MILLER, B.N. (1936) Amer. J. med. Sci., 191 ; 538.

(38) SAVTSKY N. et PACELLA Bl. - STERN P.D.
Modifications de l'E.E.G. dans un cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne.
Arch. Neuro-Psych. Mars 1945 - 53 n° 3 - 232 - 234

(39) SIGWALD J. - HEBERT H.
Le traitement de certaines affections neurologiques chroniques par l'hydrocortisone intra-rachidienne. Bilan après un an d'application.
Semaine des Hôpitaux (Thérapeutique) 8 : 716 - octobre 1956.

(40) SKINHOJ E. - BUUS O.
Quelques problèmes de l'administration intra-rachidienne de l'hydrocortisone.
Médecine et Hygiène. 491 - 141 - 22 février 1961.
Danish med bull. 6 : 249. 1959.

(41) SPORTICHE.
Nouvelles indications de la corticothérapie intra-rachidienne en Neurologie.
Hémorragies méningées et lipiodo-diagnostic de compression médullaire.
Thèse - Toulouse 1960.

(42) SPURLING P.C.
Craniocerebral trauma in Bancroft and Pelecher C
Surchical treatment of the nervous system.
Philadelphia J.B. Lippincott Company — 1946 pp. 33 - 36 - 37.

(43) STADIE, W.C. (1920) J. biol. Chem., 41, 237.

(44) STERN, K. (1939) Brain, 62, 88.

(45) STRAUSS Israël MD. - JH. GLOBUS and SOLOMON W., GIUSBURG
Spontaneous subarachnoïd hemorrage. Its relation to anevrysms of cerebral blood vessels. New York.

(46) TOMASZEWSKI L. et KOZIEROWSKA T.
Influence de la présence du sang dans le L.C.R. sur le taux de la glycorrachie.
Polski - Tygod - Lek — 20 Fév. 1961 — 16 n° 8 - 285 - 287.

(47) TURON R. - GIACCARDY R. - GARDE M.
Application des injections intra-rachidiennes d'hydrocortisone en thérapeutique neurologique. Etude des incidences biologiques.
Revue neurologique 94 - 3 : 304 - mars 1956.

(48) TURON R. - GIACCARDY R. - GARDE M.
Les injections intra-rachidiennes d'hydrocortisone en thérapeutique neurologique.
Presse Médicale 64, 49 ; 1133 - 20 juin 1956.

(49) TURON R.
Synthèse des Assises Départementales de Médecine sur la corticothérapie.
Neuropsychiatrie - Assises de Médecine- 17,5 : 323 - 326. Sept. 1959.

(50) TURON R.
Indications nouvelles de l'hydrocortisone intra-rachidienne.
Communication à la Société de Neuropsychiatrie de Toulouse - 5 juillet 1959. Toulouse Médical 60,9 :- 670, octobre 1959.

(51) TURON R.
Nouvelles indications de l'hydrocortisone intra-rachidienne.
Communication à la Société de Neuro-Psychiatrie de Toulouse - 20 avril 1960. Toulouse Médical 61,9 : 705 - octobre 1960. Presse Médicale 45 : 1680 - 15 octobre 1960.

(52) VIERORDT, K. (1873). Die Anwendung des Spectralapparates zur Photometrie der Absorptions-spectren und zur quantitativen chemischen Analyse. Tübingen.

(53) WALTON J.N.
Séquelles électro-encéphalographiques de l'hémorragie sous-arachnoïdienne spontanée.
Rev. Neurol. 1952 - 87 ° 2 - 207 - 208.

(54) WIECZOREK V.
Modifications des éléments cellulaires du L.C.R. dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes.
Arztliche. Wsch 11 décembre - 14 n° 50 - 967 - 971.

(55) WITH, T.K. (1945) Acta Physiol. scand., 10,355.